

プログラフカプセル0.5mg
プログラフカプセル1mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1	はじめに.....	2
1.5.2	起原又は発見の経緯	4
1.5.3	開発の経緯.....	5
1.5.4	海外における開発状況.....	10
1.5.5	国内における本剤の臨床的位置付け（ベネフィットとリスクの評価）	11
1.5.6	効能・効果（案），用法・用量（案）	14
1.5.7	参考文献.....	19

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

1.5.1.1 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎について

多発性筋炎（polymyositis ; PM）・皮膚筋炎（dermatomyositis ; DM）は膠原病の一つであり、四肢近位の骨格筋、体幹筋をおかす原因不明の慢性炎症性疾患として厚生労働省の「特定疾患治療研究」の対象になっている難病の一つである。2010 年度の特定疾患医療受給者証交付件数は、「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」として 42,233 人¹であり、このうち PM・DM の占める割合は約 4 割^注と考えられることから、PM・DM の患者数は 2010 年では約 16,900 人と推定される。有病率は男女比 1:2 で女性に多く、若年から中年に発症することが多いことで知られている希少疾病である。

^注 特定疾患の疫学に関する研究班の報告²によると、「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」として電子入力された受給者（2003 年度）のうち、強皮症が約 6 割（9,069 人）、PM・DM が約 4 割（6,257 人）であったことから、2010 年度についても同じ割合であると仮定して算出した。

PM・DM の典型的な筋症状は、緩徐に進行する近位筋優位の筋力低下であり、嚥下障害や筋痛も認められる。検査所見として、筋の破壊による血清の筋原性酵素（クレアチンキナーゼ、アルドラーゼ等）の上昇、筋電図における筋原性変化、筋組織における炎症性病変を認める。DM においては、上眼瞼の浮腫性紅斑（ヘリオトロープ疹）や手指関節伸側の落屑を伴う赤紫色の丘疹（ゴットロン丘疹）、肘や膝などの赤紫色紅斑（ゴットロン徴候）が特徴的所見である。また、DM の一部には、筋炎を伴わない、又は筋炎が非常に軽症の一群（clinically amyopathic DM ; CADM）が存在することも知られている。

PM・DM の予後に影響する主な要因は、間質性肺炎、悪性腫瘍、そして感染症の合併である。なかでも間質性肺炎の合併頻度は高く、予後不良であることが知られている。PM・DM 患者のうち間質性肺炎を合併する頻度は文献報告により若干異なるが、20～65%の患者で合併すると言われており³、この頻度に基づいて間質性肺炎を合併する患者数を算出すると、約 3,400～11,000 人と推測される。

PM・DM に合併する間質性肺炎は、他の間質性肺炎と同様、肺胞壁中やその周辺に炎症が生じ、炎症細胞の浸潤やコラーゲン等の増加により肺胞壁が肥厚する疾患である。炎症が治癒した後も線維化によって傷害が残る肺が硬化する場合があります。不可逆的に病態が増悪した場合、肺の一層の硬化による肺の拡張・収縮の障害が生じ、呼吸不全に至る。この PM・DM に合併する間質性肺炎の 2 年生存率はそれぞれ 87.1%、55.6%であり³、特に CADM に合併する間質性肺炎では 72%が急速進行性で特に予後不良とされており、5 年生存率は約 65%とされている⁴。

PM・DM に合併する間質性肺炎の症状は、乾性咳嗽にはじまり、労作時の息切れから安静時の呼吸困難へと進行していく。聴診所見では呼吸音の減弱と捻髪音が認められる。PM・DM に合併

する間質性肺炎の経過からみた病型は大きく4つに分類される。すなわち、①発症から1カ月以内（急性）、あるいは2～3カ月以内（亜急性）に進行・増悪する（亜）急性型、②呼吸不全となるまでには6カ月以上を要し、徐々に線維化が進行する慢性型、③慢性型の（亜）急性増悪、④胸部CTや呼吸機能検査のガス拡散能などで軽度の異常を認めるも無症状で経過する無症候性型である。

一般に、PMに合併する間質性肺炎は慢性型が多く、予後についても5年以内に致死的な呼吸不全に至る例はDMに合併する間質性肺炎に比して少数にとどまる。（亜）急性型の病像を示す場合もあるが、副腎皮質ステロイド薬（以下、ステロイド）に対する反応性もDMに合併する間質性肺炎に比し、良好であることが多い⁴。しかし、PMに合併する間質性肺炎でも死亡に至る場合があること、また死亡に至らない場合でも慢性化することが多く、患者のQOLが大きく低下することから、臨床的に無視できるものではない。

一方、DMでは急性型の合併頻度が特に高く、なかでも筋炎を伴わないCADMでは急性型を高頻度に合併し、ステロイドをはじめとする既存の治療法に抵抗性を示すことから、その生命予後は極めて不良である⁵。

1.5.1.2 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の治療と問題点

PM・DMに合併する間質性肺炎の治療は、ステロイドや免疫抑制剤による薬物治療が中心となっている。これらの薬剤のうち、「びまん性間質性肺炎（肺線維症）」を効能・効果に持つ薬剤はステロイドのみである。しかし、PM・DMに合併する間質性肺炎に対するステロイドの有用性は高くはない。また、ステロイド以外に確立された治療法がなく、加えて本疾患が不可逆的に進行し致死的であるとの背景から、ステロイドの有用性を検証するプラセボ対照の比較試験は、現在まで行われておらず、その有効性は必ずしも明らかではない。実際、患者の約50%はステロイドに抵抗性を示し、そのような症例では不可逆性肺障害の進行や副作用としての感染症合併等により、短期死亡率が極めて高く予後不良である。このように、本疾患は生命予後に多大な影響を及ぼす難治性病態であるが、唯一効能・効果を持つ薬剤であるステロイドに約50%の患者が抵抗性を示すことから、効果的な新たな治療法が必要とされている。

一方、2010年3月に公表された厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業による「間質性肺炎を合併した皮膚筋炎・多発性筋炎に対する治療ガイドライン」⁵に記載されているように、タクロリムス、シクロスポリンなどのカルシニューリン阻害薬やシクロホスファミドを早期からステロイドと併用することで、生命予後が著しく改善する症例報告が増加している。また、タクロリムス医師主導治験の治験中央事務局が2010年に実施した全国調査「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する活動性間質性肺炎の治療に関する調査」⁶においても、初期治療としてステロイドと免疫抑制剤が併用された症例は、回答が得られた444例のうち61.3%にのぼり、シクロスポリン、タクロリムス及びシクロホスファミドが多く併用されていた。シクロホスファミドでは骨髄抑制、出血性膀胱炎、不可逆性卵巣機能不全といった副作用の懸念からその臨床使用に限界がある一方、タクロリムスやシクロスポリンは、当該ガイドラインにおけるエビデンス

レベルが 2b, 推奨度が B と, ガイドライン中で最も高い評価を得ている治療法とされている。しかし, これらの病態に対していずれの薬剤でも適応が取得されていないことから, 臨床現場では適切な用法・用量設定もされないまま適応外での使用を余儀なくされている。

1.5.2 起原又は発見の経緯

1.5.2.1 タクロリムスのプロフィール

タクロリムス水和物（以下, タクロリムス）は, 藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）が 1984 年に発見した放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* が産生するマクロライド構造を有する免疫抑制剤である。本剤は, 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し, その作用はシクロスポリンに比べ *in vitro* で 30~100 倍, *in vivo* で 10~20 倍強力である。本剤の基礎的検討では, 臓器移植動物実験モデル, 各種自己免疫疾患モデルにおいて有効性を示す成績が得られている。

タクロリムスは 1993 年 4 月, 「肝移植における拒絶反応の抑制」を適応として世界に先駆けて日本で承認された後, 「腎, 心, 肺, 脾及び小腸移植における拒絶反応の抑制, 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制」の適応が承認されている。また, 移植以外の領域では, 「重症筋無力症」, 「関節リウマチ」, 「ループス腎炎」, 「潰瘍性大腸炎」, 「アトピー性皮膚炎」及び「春季カタル」の適応が承認されている。

1.5.2.2 本剤の臨床開発が行われた科学的背景

近年, PM・DM に合併する間質性肺炎の病態に関しては, 病変部位の肺胞・間質に多数浸潤している活性化 T 細胞が強く関与していることを示唆するデータが国内外より報告されており^{7,8,9,10}, T 細胞を特異的に抑制する免疫抑制剤が注目されている。タクロリムスは T 細胞を特異的に抑制する免疫抑制剤であり, ステロイドが無効なイヌ・急性肺傷害モデル及びマウス・スーパー抗原誘発間質性肺炎モデルにおいて有効であることが報告されている^{11,12}。また, 臨床においては, ステロイドや免疫抑制剤に対する抵抗例を中心に, タクロリムスが国内外で使用されるようになっていく。国内では, タクロリムスとステロイドの併用投与で改善が認められたとの報告がある^{13,14}。更に, 海外では, ステロイドや免疫抑制剤に抵抗性を示し, タクロリムスとステロイドが併用投与された症例について集計した結果, 13 例全例で救命効果が得られたとの報告がある¹⁵。このように, タクロリムスはステロイドに対する抵抗例のみでなく, シクロスポリンも含めた他の免疫抑制剤に対する抵抗例においても, 高い救命率とともに患者の身体的負担の改善をもたらす, 本疾患の新規治療薬となり得る可能性がある^{13,15,16}。

しかし, 本疾患は患者数が 1 万人前後と推定される希少疾患であるため, 大規模な臨床試験の実施は難しく, 高い医療ニーズがありながらも, 今まで免疫抑制剤の本疾患への開発は実施されてこなかった。

このような背景のもと、2007年8月より、医師主導治験「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの治験」が実施された。

1.5.3 開発の経緯

開発計画図

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
第Ⅱ/Ⅲ 相試験（医師主導治験）						
・ タクロリムス＋ステロイドの併用治療（パート A） 1 日 2 回、0.075 mg/kg/日（初期量）、52 週間 25 例投与 ・ ステロイド単独初期治療（Historical control 群：パート B 及び B'） パート B：5 例、パート B'：11 例	⑧				①	
						2012 ⑨ 申請

東京医科歯科大学の宮坂らを中心に実施された医師主導治験のデータを承認申請の主軸と位置付け、本剤とステロイドとの併用治療群（パート A）と、ステロイド単独による初期治療が行われた治療群（Historical control 群）との間で Overall survival 及び Progression-free survival を比較することにより、本剤の有効性を示す計画とした。

この医師主導治験「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの治験」の実施に際し、2007年11月に優先対面助言品目指定を受け、2008年1月に実施された医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との対面助言相談の助言に基づき治験実施計画書が作成された。2007年8月より試験が開始され、2011年1月にパート A の最終観察が終了した。

一方、対照群については、疾患の緊急性及び重篤性に基づく倫理的観点から並行対照群は設定されず、Historical control 群のパート B（ステロイド単独による初期治療群）が設定された。パート A との比較のため、最低目標症例数はパート A の 2 倍以上を目安としたが、その症例集積は困難を極め、わずか 5 例の集積にとどまった。その後、2008年1月に実施された機構との協議を踏まえ、主にタクロリムスの安全性に係わる項目を削除することにより選択・除外基準を緩和した Historical control 群のパート B' が追加された。2011年1月までにパート B' として 11 例が集積されたが、以下に示すように、Historical control 群の更なる症例集積が困難であることが判明し、目標症例数未達ではあったが、パート A にあわせて治験終了となった。

Historical control 群（パート B 及び B'）の症例集積が困難な理由の一つとして、近年の医療現場では、免疫抑制剤の併用が当初予想していた以上に一般化していることが挙げられる。本試験の治験中央事務局が実施した全国調査「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する活動性間質性肺炎の治

療に関する調査」⁶では、2008年4月～2010年7月の約2年間で、Historical control 群の疾患活動性と同等の背景を持つ患者のうち約2/3が、適応外使用ながら治療初期から免疫抑制剤の併用投与を受けている実態が明らかとなっている。厚生労働省研究班から2010年3月に公表された「間質性肺炎を合併した皮膚筋炎・多発性筋炎に対する治療ガイドライン」⁵では、タクロリムスとの併用療法は、推奨度：B、エビデンスレベル：2bと最も評価の高い治療法として推奨されており、このことから、免疫抑制剤の併用が一般化している治療実態が窺われる。

また、このようなステロイド単独治療がほとんど行われていない近年の医療環境の現状に加え、同意取得の困難さも影響していると思われる。例えば、パートB/B'の症例集積のためには、既に亡くなられた患者であっても、その家族からの同意取得が必須だが、これは現実的には困難であろうと推測された。

以上のように、Historical control 群であるパートB/B'の症例集積が困難であったため、当初計画していたパートAとの比較解析は事実上、不可能であった。

今回の承認申請に際しては、本剤とステロイドの併用投与群であるパートAで得られた投与52週後の生存率(88.0%)と、ステロイドと免疫抑制剤の併用治療が行われた症例及びステロイドのみによる初期治療が行われた症例に関する生存率の文献データ^{3, 17, 18, 19, 20}とを比較検討し、その結果を主軸データとして提示し、更に、ステロイドと免疫抑制剤の併用治療の文献データ及び「間質性肺炎を合併した皮膚筋炎・多発性筋炎に対する治療ガイドライン」等を参考文献として添付し、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する本剤の有効性を示すことが可能であると考えた。

なお、本申請については、2012年8月27日に日本リウマチ学会より「プログラフ®カプセル0.5 mg/1 mgの多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する早期の効能・効果追加承認について」の要望書が厚生労働大臣に提出されている。

1.5.3.1 医師主導治験

医師主導治験「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの治験」は、社団法人日本医師会を実施主体とする厚生労働科学研究費補助金による「治験推進研究事業」の一環として、東京医科歯科大学の宮坂らを中心に実施された。今般の申請においては、この医師主導治験を申請パッケージの主軸と位置付けている。

本試験では、初発例、再発例に関わらず、PM・DMに間質性肺炎を合併した患者を対象とし、ステロイドとタクロリムスの併用療法の有効性・安全性を検証することを目的に、タクロリムスとステロイドの併用投与群のみによるオープン試験として実施された。本来であれば、既存治療群を対象とした無作為割り付け比較試験において治験薬の優越性を評価し、相対的な有効性及び安全性を検出することが理想である。しかし、本疾患患者の約50%以上が既存治療法であるステロイドに対して抵抗性を示し、短期死亡率が極めて高く予後不良であるため、ステロイド単独治療群と比較を行う試験デザインは医学倫理的に適切ではないと考えられた。そのため、本試験は比較対照群を設けないオープン試験として実施された。

本剤の投与量は、初期投与量として 0.075 mg/kg を 1 日 2 回に分けて投与開始し、その後は全血中トラフ濃度の測定を行い、臨床反応・忍容性に応じて最大投与量 0.3 mg/kg/日、全血中トラフ濃度 5～10 ng/mL の範囲で投与量調節を可能とした。

PM・DM に合併する間質性肺炎の治療における短期の生命予後は治療開始後 12 カ月以内にほぼ判明していることから、有効性評価の判定時期は投与開始後 12 カ月（52 週間）とし、主要評価項目を本剤投与 52 週後における「Overall survival」とした。また、副次評価項目として、以下の 8 項目を設定した。

- ① Progression-free survival
- ② Overall survival に関するサブグループ解析による治療効果予測因子の解析
- ③ 呼吸機能検査値及び動脈血ガス分析値の変動
- ④ 呼吸症状の変化
- ⑤ ADL 及び QOL 指標の変動
- ⑥ 胸部 CT 所見の変化
- ⑦ ステロイド用量
- ⑧ 血清 KL-6 値及び SP-D 値

以下に本試験の結果を示す。タクロリムスとステロイドの併用治療群（パート A）として、26 例が登録され、そのうち 25 例に治験薬が投与された。また、Historical control 群（パート B/B'）として、合計 16 例が集積された。当初の計画では、両群間でマッチング手法を用いて比較する予定であったが、実際には Historical control 群の集積数が最低目標症例数よりも大幅に下回ったため、両群間での比較は不可能であると判断した。

有効性の主要評価項目である Overall survival は、パート A で 88.0%（52 週時点で 25 例中 22 例生存）であり、副次評価項目の Progression-free survival（投与 52 週後の無増悪生存率）は 76.4%（52 週時点で 25 例中 20 例が無増悪）であった。その他の副次評価項目については、自覚症状や各種検査のほとんどの項目で投与開始前に比べ数値の改善が認められた。また、併用しているステロイドの用量（中央値）は、治療開始時には 0.9381 mg/kg/日（25 例）であったが、52 週後には 0.1869 mg/kg/日（17 例）まで減量が可能であった。Overall survival について文献上参考とし得る臨床治療データ^{3, 17, 18, 19, 20}と比較すると、この生存率（88.0%）はステロイドと免疫抑制剤の併用による治療データと同程度であり、またステロイド単独治療データより優るものであると考えられた。

以上のように、医師主導治験において PM・DM に合併する間質性肺炎患者に対するステロイドと本剤の併用治療の有効性を評価した結果、既存療法であるステロイド単独治療と比較して、生命予後をより改善する効果が確認された。

医師主導治験での安全性については、パート A の本剤投与例 25 例全例（100.0%）に 475 件の有害事象がみられ、副作用は 25 例全例（100.0%）に 357 件みられた。

発現率の高い有害事象は、血中免疫グロブリン G 減少（44.0%）、間質性肺疾患、便秘（各 36.0%）、白血球数増加（32.0%）、糖尿病、脂質異常症、振戦、C-反応性蛋白増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 28.0%）、鼻咽頭炎、耐糖能障害、高血圧、下痢、血中尿素増加、血小板数減少（各 24.0%）、クッシング様、不眠症、口内炎、好中球数増加（各 20.0%）であった。また、発現率の高い副作用は、血中免疫グロブリン G 減少（40.0%）、便秘（32.0%）、糖尿病、脂質異常症、振戦、間質性肺疾患（各 28.0%）、鼻咽頭炎、耐糖能障害、高血圧、C-反応性蛋白増加（各 24.0%）、不眠症、下痢、口内炎、血中尿素増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血小板数減少（各 20.0%）であった。

これらの発現率の高い有害事象及び副作用の多くについては、これまでに本剤の移植領域や自己免疫疾患で行った製造販売後調査での検討結果と比較しても、安全性に関して新たな対応を要する事象は認められなかった。その他には、原疾患の変動に伴うものや、本剤又はステロイドの薬理作用によると考えられる事象も認められた。

パート A における死亡例は 4 例であり、4 例中 3 例は投与後 52 週までの死亡、1 例は治験終了後の有害事象追跡調査中の死亡であった。死亡理由は、肝硬変が 1 例、間質性肺疾患が 2 例、間質性肺疾患及びサイトメガロウイルス肺炎が 1 例であった。このうち、間質性肺疾患の 1 例は、本剤 52 週投与終了後、約 3 カ月経過して死亡した。死亡に至った有害事象と本剤との因果関係は、いずれも「どちらともいえない」又は「おそらくあり」であり、本剤との関連性は否定されなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は 8 例に発現した。その詳細は、間質性肺疾患が 3 例、血小板減少症、腹水、急性呼吸不全、白内障、ノカルジア症、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、気縦隔症、帯状疱疹が各 1 例（複数の事象が同一例で発現）であった。これらの重篤な有害事象と本剤との因果関係は、「なし」と判定された間質性肺疾患及び気縦隔症の各 1 例を除き、いずれも「どちらともいえない」又は「おそらくあり」であり、本剤との関連性は否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象の転帰は、すべて回復又は軽快であった。

なお、本試験では、原疾患である間質性肺炎の増悪（MedDRA/J 基本語：間質性肺疾患）が 36.0%（9/25 例）と高い頻度でみられているが、これは、本剤による薬剤性肺障害であるか、本剤の効果が不十分なために間質性肺炎が増悪したものか、あるいは弱毒菌感染により間質性肺炎が誘発あるいは増悪したものか、その発現の原因を問わず、すべてを有害事象として報告対象にしているためと考えられる。また、その発現原因を病態から鑑別するのは困難であると考えられ、本剤との因果関係を否定するのは難しいことから、9 例中 7 例が副作用と判定されていると考えられる。

医師主導治験では、本剤の投与量は全血中トラフ濃度を参考に調整する設定としていることから、本試験での最長 52 週の投与期間における本剤の全血中トラフ濃度推移を検討した。

本剤が投与されたパート A でのタクロリムス全血中トラフ濃度（平均値±標準偏差）は、投与 3 日後の時点で 5.7180 ± 3.4746 ng/mL と、平均値は目標トラフ濃度である 5～10 ng/mL の範囲にあり、その後は 52 週後まで 5～10 ng/mL の範囲にあった。なお、投与 4 週後までは 10 ng/mL を超える症例が他の時期に比べて多くみられたものの、用量調節の結果、多くの症例で 5～10 ng/mL の範囲に収まった。この結果より、本試験で設定した用量調節方法により、目的とする全血中トラフ濃度が得られたと考えられた。

また、全血中トラフ濃度と有効性との関係について検討するため、全例、死亡例及び増悪例の平均全血中トラフ濃度（試験期間中に測定した全血中トラフ濃度の症例ごとの平均値）とともに、死亡例及び増悪例を除いた症例の平均全血中トラフ濃度の分布を図 1.5-1 に示した。

主要評価項目の Overall survival に関して、死亡例 3 例（被験者識別コード：01-A-03, 04-A-01, 10-A-02, 以下同様）の平均全血中トラフ濃度をみると、それぞれ 7.6167 ng/mL, 5.6429 ng/mL, 5.7750 ng/mL であった。また、副次評価項目の Progression-free survival に関して、死亡例を除く増悪例 3 例（02-A-03, 03-A-01, 07-A-01）の平均全血中トラフ濃度は、それぞれ 6.1563 ng/mL, 6.7821 ng/mL, 3.3000 ng/mL であった。なお、07-A-01 の症例は 5 日間のみで投与中止しているため、平均全血中トラフ濃度は 3.3000 ng/mL と低かった。

一方、死亡例及び増悪例の 6 例以外の 19 例では、平均全血中トラフ濃度は 2.5238～11.4000 ng/mL（中央値 6.2875 ng/mL）の範囲にあった。これらの症例と死亡例及び増悪例の平均全血中トラフ濃度を比べても、死亡例及び増悪例で平均全血中トラフ濃度が明らかに低い又は高いという一定の傾向はなかった。

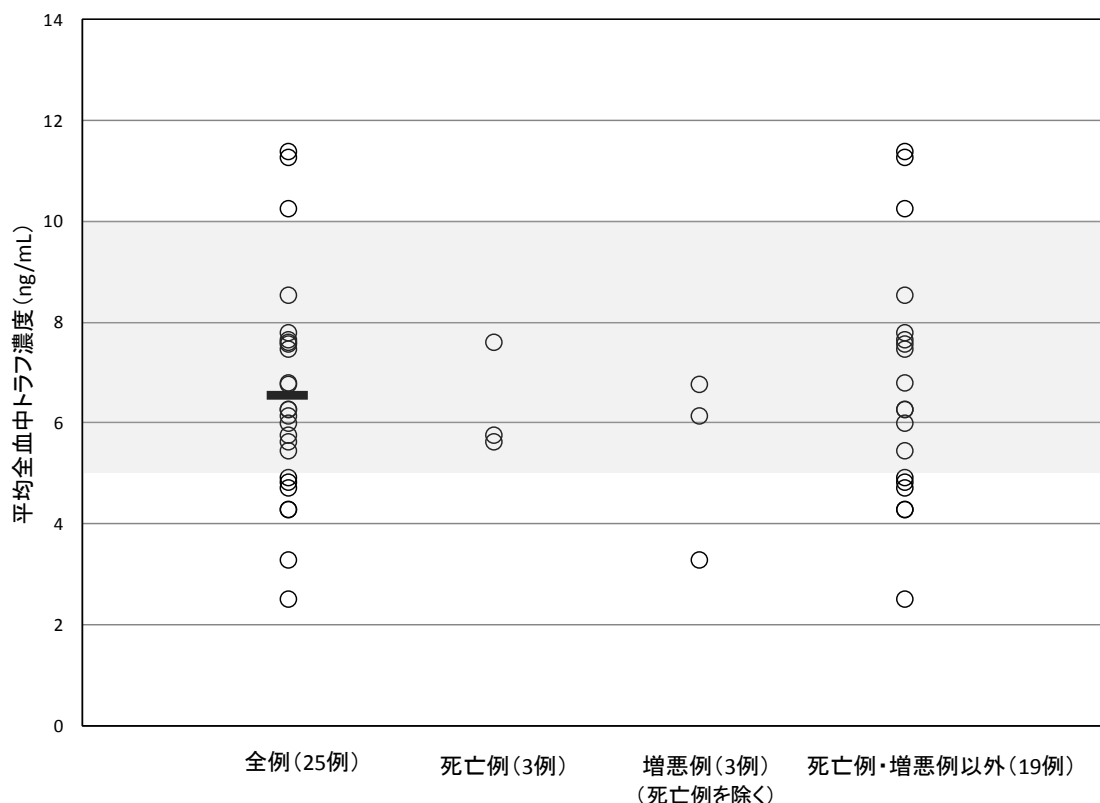


図 1.5-1 タクロリムス平均全血中トラフ濃度の分布

網掛け：目標トラフ濃度（5～10 ng/mL）

全例（25例）の列にある横棒は25例の平均値を示す。

Source：医師主導治験総括報告書 付録 16.2.5-2、表 11.4-15

以上、PM・DMに合併する間質性肺炎患者への本剤の適応拡大を目指し、医師主導治験が実施された結果、これまでに報告された臨床研究でのステロイドと免疫抑制剤との併用治療の結果と同程度であり、また、ステロイド単独治療よりも優るものであったことから、PM・DMに合併する間質性肺炎患者における本剤の臨床的有効性が示されたと考える。医師主導治験で得られた安全性情報は、これまでに本剤の移植領域や自己免疫疾患で行った製造販売後調査での検討結果と比べて、安全性に関して新たな対応を要する事象は認められなかった。

1.5.4 海外における開発状況

タクロリムスの「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」適応に対する開発は行われていない。

1.5.5 国内における本剤の臨床的位置付け（ベネフィットとリスクの評価）

以下に述べる疾患の重篤性（致死的である）、医療上の必要性（充足していない）、代替療法の有無（代替療法なく、適応外で使用されているのみ）から、PM・DMに合併する間質性肺炎に対する新規治療法が切望されている。

- PM・DMに合併する間質性肺炎は、多くの患者において不可逆的に進行し呼吸困難のために日常生活が著しく障害され、また生命予後に多大な影響を及ぼす難治性病態である。既存治療（ステロイド単独治療）に対して、約50%の患者が抵抗性を示し、短期死亡率が極めて高い予後不良の致死性疾患である。
- 本疾患に対する薬剤の開発は未だ行われておらず、患者数が極めて限られているため臨床試験の実施自体が困難である。
- 種々の免疫抑制剤が適正な臨床試験データに基づくことなく、適応外で臨床使用されている。

1.5.5.1 ベネフィット

タクロリムスに期待されるベネフィットについて、以下に示した。

① 新規治療法により生存率が改善し、医療現場の窮状を克服する。

タクロリムスは、決められた用法・用量で実施された多施設共同前向き臨床試験（医師主導治験）において、ステロイドとの治療初期からの併用により高い生存率が確認された国内唯一の免疫抑制剤であり、既存のステロイド単独治療では期待できなかった生存率の改善が期待される。今回の成績は、種々の文献データと符合するものであり、本剤の有効性は確度の高いものと考えられる。

② 患者のQOLの改善をもたらす可能性がある。

PM・DMに合併する間質性肺炎は、死亡に至らない場合でも慢性化することが多く、呼吸困難等により患者のQOLが大きく低下する。医師主導治験では、ADL及びQOLの指標において投与開始前に比べ52週後で数値の改善が認められたことから、タクロリムスはこのような患者のQOLの改善をもたらすことが期待できる。

③ 有効性・安全性情報の医療現場への提供を通じて適正使用を推進する。

PM・DMに合併する間質性肺炎に対しては、既存の文献データや後ろ向き調査のエビデンスに基づき、免疫抑制剤の使用が治療ガイドラインで推奨され、その適応外使用が普及している。すなわち、臨床現場では適切な用法・用量に関する十分な情報が存在しないまま、約2/3の患者において治療初期から免疫抑制剤が併用されており⁶、適正使用の観点から早急な改善が望まれる。本剤の保険適応により、適応外使用が減少し、患者の経済的負担の軽減が期待できる。

ほか、医療現場に適切な有効性・安全性情報を提供するとともに、行政においては、その適正使用の推進により、日本国民の安全を守ることに寄与することが期待される。

④ 既承認領域での豊富な安全性情報の提供が可能である。

タクロリムスは移植領域、自己免疫疾患などを適応として世界 100 以上の国と地域で承認され、豊富な安全性情報を有するとともに、全血中トラフ濃度と安全性の関係が明らかにされている。このため治療方針が立て易く、全血中トラフ濃度をコントロールして治療する方法は移植領域や潰瘍性大腸炎で既に確立されている。本疾患でも同様に、全血中トラフ濃度をコントロールして治療する一方、臨床試験データとしては、本剤投与例 25 例の医師主導試験 1 試験のみであるが、それを補う既承認領域での豊富な安全性データがあることから、医療従事者に対して多くの情報提供が可能である。

⑤ ステロイド減量効果により、ステロイドによる副作用の軽減や QOL の改善が期待できる。

ステロイドが本疾患治療のアンカードラッグであることから、本疾患の患者にはステロイドを投与し続けざるを得ない。一方で、ステロイドの長期又は大量使用は、ステロイドの生涯投与量を増加させ、ステロイド起因の副作用の発現を増加させる。本剤は、ステロイドの減量を可能にし、ステロイド起因の副作用の軽減や患者の QOL の改善が期待される。

⑥ 世界初となる日本国内での製造販売承認により、未だ適応承認の存在しない海外諸国へ新たなエビデンスを発信することで、日本のみならず海外諸国での患者の健康・福祉に貢献することが期待される。

1.5.5.2 リスク

タクロリムスに懸念されるリスクについて、以下に示した。

① タクロリムスの他の適応疾患でみられる副作用が、PM・DM に合併する間質性肺炎を対象とした場合でもみられる。

タクロリムスの一般的な副作用として知られている胃腸障害、腎障害、耐糖能障害、感染症などの副作用が PM・DM に合併する間質性肺炎を対象とした場合でもみられ、本疾患治療においても安全性に対する十分な注意が必要である。なお、本疾患に対するタクロリムス並びに併用されるステロイド投与量は他の承認済の自己免疫疾患（関節リウマチ、ループス腎炎、重症筋無力症等）よりも高く、前述のような一般的な副作用が発現した場合には、原疾患の状態と発現した副作用の重篤度に応じて、より慎重に、投与中止や減量などの適切な処置が必要である。

② 原因特定は困難であるが、有害事象として間質性肺疾患（間質性肺炎の増悪）が認められている。

間質性肺疾患は、本剤による治療対象の疾患であるが、医師主導治験では間質性肺疾患が有害事象として報告されている。この背景には、治療を試みたものの本剤の効果が認められなかったことによる原病進行（増悪）であるのか、あるいは本剤の副作用による増悪なのかの判断が難しいのが実情であることから、その発現の原因を問わずすべてを有害事象として報告対象とされた経緯がある。一方、関節リウマチ患者に関するものではあるが、タクロリムスの添付文書中に重大な副作用として「間質性肺炎」の記載があり、「関節リウマチ患者では、間質性肺炎（頻度不明）があらわれることがある」とされている。以上から、間質性肺炎の増悪時には、その状態を慎重に観察し、適切に対応することが必要と考えられる。

以上のベネフィット及びリスクを総合的に判断すると、本剤を PM・DM に合併する間質性肺炎に適用することのベネフィットはリスクを上回ると考えられた。

1.5.6 効能・効果（案）、用法・用量（案）

今回の申請により改訂する部分を下線で表示した。

効能・効果（案）

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植，肝移植，心移植，肺移植，脾移植，小腸移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. 重症筋無力症
4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り）
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～重症に限り）
7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

_____：今回変更する箇所

〈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，本剤を単独で使用的場合及びステロイド剤未治療例に使用的場合の有効性及び安全性は確立していない。〔本剤の単独使用の経験は少なく，ステロイド剤未治療例における使用経験はない。〕
- (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。

_____：今回変更する箇所

用法・用量（案）**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0.15 mg/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0.15 mg/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0.06 mg/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0.15 mg/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0.10 mg/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0.03～0.15 mg/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0.075～0.15 mg/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0.05～0.15 mg/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0.15 mg/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0.15 mg/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0.06 mg/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0.06 mg/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0.15 mg/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20 ng/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 3 mg 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 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には 1.5 mg 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 3 mg 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 0.025 mg/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 10～15 ng/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 5～10 ng/mL とし投与量を調節する。

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.0375 mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を 5～10 ng/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。

_____：今回変更する箇所

〈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。(顆粒のカプセルに対する C_{max} 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08；「薬物動態」の項参照)
 - 2) 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 20 ng/mL 以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の 25%以上上昇した場合には、本剤の 25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。
- (4) 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるため注意すること。特に、臓器移植において 3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態

及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。

- (5) 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。（「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
- (6) 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 10～20 ng/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 カ月間は 1 カ月に 1 回、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (8) 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始 4 週間まで 1 日 1.5 mg 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 3 mg 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 カ月間は 1 カ月に 1 回、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を 2 カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (10) 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、1 日あたりの投与量の上限を 0.3 mg/kg とし、特に次の点に注意して用量を調節すること。（「臨床成績」の項（第 III 相試験での用量調節法）参照）

1) 初回投与から 2 週間まで

- ・初回投与後 12 時間及び 24 時間の血中トラフ濃度に基づき、1 回目の用量調節を実施する。
- ・1 回目の用量調節後少なくとも 2 日以上経過後に測定された 2 点の血中トラフ濃度に基づき、2 回目の用量調節を実施する。
- ・2 回目の用量調節から 1.5 日以上経過後に測定された 1 点の血中トラフ濃度に基づき、2 週時（3 回目）の用量調節を実施する。

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、0.5 mg 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 カ月までの投与とすること。
- (16) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では、1 日あたりの投与量の上限を 0.3 mg/kg とし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。
- (17) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5 mg刻みの投与量を決定すること。
- (18) 本剤を多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に投与する場合、投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）

_____：今回変更する箇所

1.5.7 参考文献

1. 難病情報センター ホームページ (<http://www.nanbyou.or.jp/>)
2. 永井正規, 太田晶子, 仁科基子, 柴崎智美, 編. 電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書. 厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班. 2005;33.
3. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, Enomoto N, Ide K, Toyoshima M, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2005;32(1):58-64.
4. 宮坂信之, 編. 厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業) 膠原病の生命予後規定因子である肺合併症の診断及び治療法の再評価と新規開発に関する研究「膠原病における肺合併症に対する診療マニュアル」 2010 年 3 月.
5. 平田真哉, 宮坂信之. 厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業) 膠原病の生命予後規定因子である肺合併症の診断及び治療法の再評価と新規開発に関する研究「間質性肺炎を合併した皮膚筋炎・多発性筋炎に対する治療ガイドライン」 2010 年 3 月
6. 宮坂信之, 高田和生. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの治験治験総括報告書 付録「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する活動性間質性肺炎の治療に関する調査」
7. Sauty A, Rochat T, Schoch OD, Hamacher J, Kurt AM, Dayer JM, et al. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. *Eur Respir J*. 1997;10(12):2907-12.
8. Kurasawa K, Nawata Y, Takabayashi K, Kumano K, Kita Y, Takiguchi Y, et al. Activation of pulmonary T cells in corticosteroid-resistant and -sensitive interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis. *Clin Exp Immunol*. 2002;129(3):541-8.
9. Yamadori I, Fujita J, Kajitani H, Bandoh S, Tokuda M, Ohtsuki Y, et al. Lymphocyte subsets in lung tissues of interstitial pneumonia associated with untreated polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatol Int*. 2001;21(3):89-93.
10. Kourakata H, Takada T, Suzuki E, Enomoto K, Saito I, Taguchi Y, et al. Flowcytometric analysis of bronchoalveolar lavage fluid cells in polymyositis/dermatomyositis with interstitial pneumonia. *Respirology*. 1999;4(3):223-8.
11. Fujiki M, Shinbori T, Suga M, Miyakawa H, Ando M. Role of T cells in bronchoalveolar space in the development of interstitial pneumonia induced by superantigen in autoimmune-prone mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;21(6):675-83.
12. Koshika T, Ishizaka A, Nagatomi I, Sudo Y, Hasegawa N, Goto T. Pretreatment with FK506 improves survival rate and gas exchange in canine model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):79-84.
13. Ochi S, Nanki T, Takada K, Suzuki F, Komano Y, Kubota T, et al. Favorable outcomes with tacrolimus in two patients with refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5):707-10.
14. Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. *Autoimmunity*. 2005;38(5):383-92.

15. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2439-46.
16. Ochiai T, Nakajima K, Sakamoto K, Nagata M, Gunji Y, Asano T, et al. Comparative studies on the immunosuppressive activity of FK506, 15-deoxyspergualin, and cyclosporine. *Transplant Proc.* 1989;21(1 Pt 1):829-32.
17. Nagasaka K, Harigai M, Tateishi M, Hara M, Yoshizawa Y, Koike T et al. Efficacy of combination treatment with cyclosporin A and corticosteroids for acute interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 2003;13(3):231-8.
18. Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, Miike S, Watanabe N, Hiraguri M et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J Rheumatol.* 1999;26(7):1527-33.
19. Takada K, Kishi J, Miyasaka N. Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis/polymyositis: a retrospective study. *Mod Rheumatol.* 2007;17(2):123-30.
20. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, Kagitani M, Shoda T, Hata A, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2008;35(2):254-9.

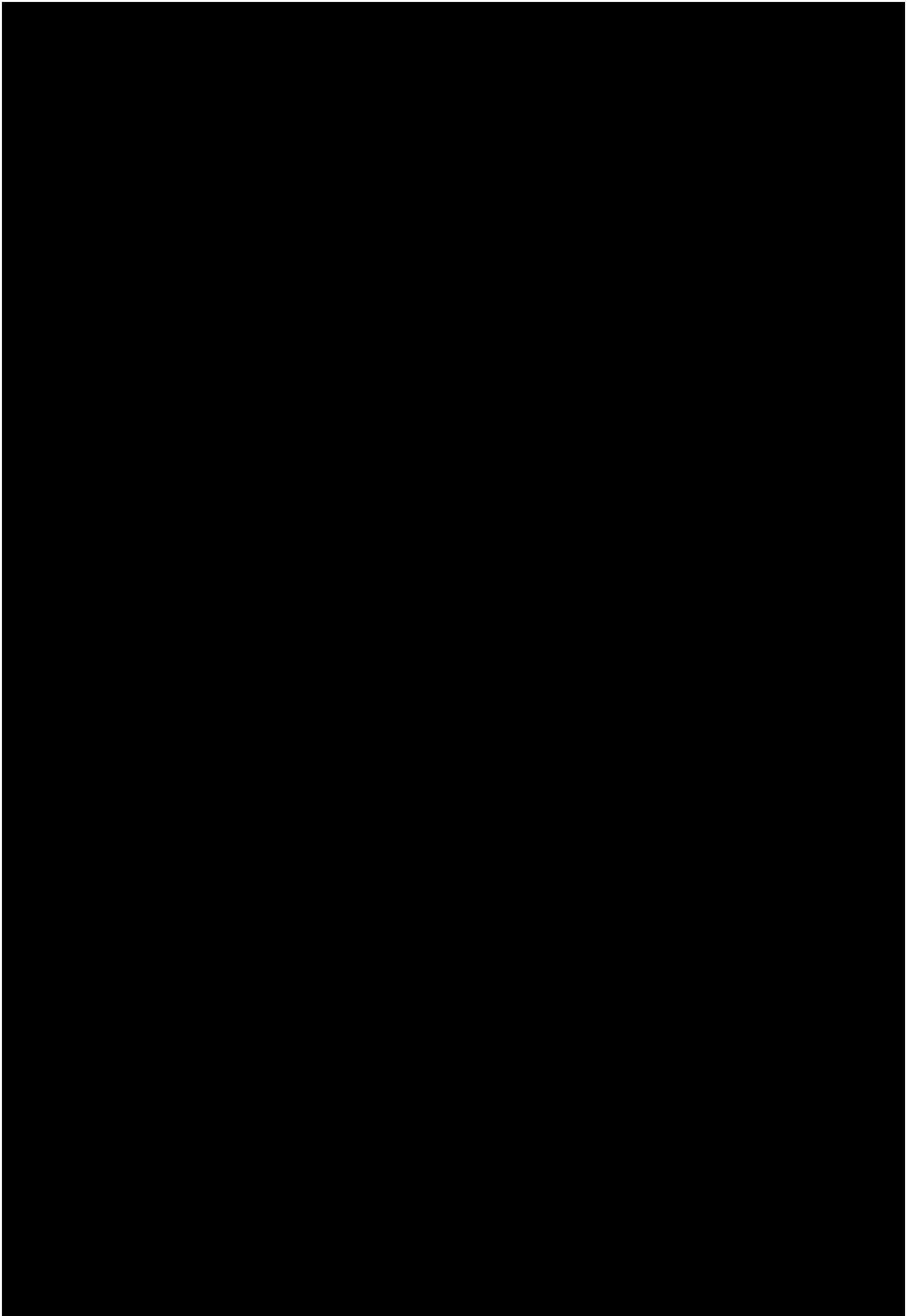
1.6 外国における使用状況等に関する資料

タクロリムスのカプセル製剤は、2013年3月現在、Prograf®あるいはPrograf®の商品名で臓器移植後の拒絶反応の抑制等を適応症として、世界99カ国で販売されている。移植以外では、カナダ、香港、マカオ及び韓国において関節リウマチの適応が、香港、マカオ、韓国、インド、フィリピン、タイにおいてループス腎炎の適応が承認されている。

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎については、海外での開発は実施していない。

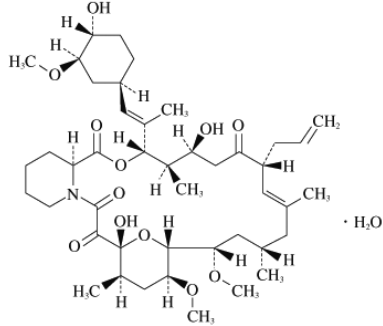
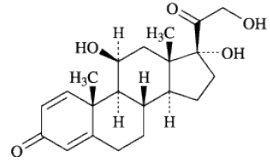
国内ではプログラフ®カプセルとして1993年4月に「肝移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果を取得後、「腎、心、肺、脾及び小腸移植における拒絶反応の抑制、並びに骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制」、「重症筋無力症」、「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」、「ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）」及び「難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）」の適応も取得している。

以下に、Prograf®に関する company core safety information (CCSI) を添付する。



1.7 同種同効品一覧表

全く同一の適応を持つ同種同効品はないが、「びまん性間質性肺炎（肺線維症）」を適応に持つ副腎皮質ステロイド製剤がある。この中で現在国内で使用されている代表的なもの（プレドニゾン）について、以下の表に示す。

一般的名称	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)	プレドニゾロン (Prednisolone)
販売名	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg	プレドニン®錠 5mg
会社名	アステラス製薬株式会社	塩野義製薬株式会社
承認年月日	プログラフ®カプセル 0.5 mg : 1996 年 4 月 16 日 プログラフ®カプセル 1 mg : 1993 年 4 月 2 日	1956 年 3 月 (販売開始)
再審査年月日 再評価年月日	再審査 : 2008 年 12 月 19 日 (肝移植, 腎移植における拒絶反応の抑制, 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制) 再審査 : 2012 年 6 月 29 日 (心移植, 肺移植, 脾移植における拒絶反応の抑制, 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))	再評価 : 1992 年 6 月 3 日
規制区分	劇薬, 処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		
剤型・含量	プログラフ®カプセル 0.5 mg : 1 カプセル中タクロリムス水和物 0.51 mg (タクロリムスとして 0.5 mg) プログラフ®カプセル 1 mg : 1 カプセル中タクロリムス水和物 1.02 mg (タクロリムスとして 1 mg)	1 錠中プレドニゾロン 5mg
効能・効果	- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植, 小腸移植 - 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 - 重症筋無力症 - 関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限り) - ループス腎炎 (ステロイド剤の投与が効果不十分, 又は副作用により困難な場合) - 難治性 (ステロイド抵抗性, ステロイド依存性) の活動期潰瘍性大腸炎 (中等症～重症に限る) - 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 - 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。 - 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	- 内科・小児科領域 内分泌疾患 : 慢性副腎皮質機能不全 (原発性, 続発性, 下垂体性, 医原性), 急性副腎皮質機能不全 (副腎クリーゼ), 副腎性器症候群, 亜急性甲状腺炎, 甲状腺中毒症 [甲状腺 (中毒性) クリーゼ], 甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症, ACTH 単独欠損症 リウマチ疾患 : 関節リウマチ, 若年性関節リウマチ (スチル病を含む), リウマチ熱 (リウマチ性心炎を含む), リウマチ性多発筋痛 膠原病 : エリテマトーデス (全身性及び慢性円板状), 全身性血管炎 (大動脈炎症候群, 結節性動脈周囲炎, 多発性動脈炎, ヴェゲナ肉芽腫症を含む), 多発性筋炎 (皮膚筋炎), 強皮症 腎疾患 : ネフローゼ及びネフローゼ症候群 心疾患 : うっ血性心不全 アレルギー性疾患 : 気管支喘息, 喘息性気管支炎 (小児喘息性気管支炎を含む), 薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒 (薬疹, 中毒疹を含む), 血清病 重症感染症 : 重症感染症 (化学療法と併用する)

一般的名称	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)	プレドニゾロン (Prednisolone)
	の有効性及び安全性は確立していない。[本剤の単独使用の経験は少なく、ステロイド剤未治療例における使用経験はない。] (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。	(8) 血液疾患：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因 (9) 消化器疾患：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎 (10) 重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スブルーを含む） (11) 肝疾患：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（ただし、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの） (12) 肺疾患：サルコイドーシス（ただし、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む） (13) 結核性疾患（抗結核剤と併用する） 肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心臓炎 (14) 神経疾患：脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（ただし、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること。）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎 (15) 悪性腫瘍：悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状肉症）及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移 (16) その他の内科的疾患：特発性低血糖症、原因不明の発熱 2. 外科領域：副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む） 3. 整形外科領域：強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎） 4. 産婦人科領域：卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害 5. 泌尿器科領域：前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結 6. 皮膚科領域： △印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。 △湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感受性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし、重症例以外は極力投与しないこと。）、△痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（ただし、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい。）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿疱疹、ライター症候群〕、△掌蹠膿疱症（重症例に限る）、△毛孔性紅色秕糠疹（重症例に限る）、△扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（△多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（ただし、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、アナフィラクトイド紫斑（単純型、シェーンライン型、ヘノッホ型）（重症例に限る）

一般的名称	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)	プレドニゾロン (Prednisolone)
		る), ウェーバークリスチャン病, 皮膚粘膜眼症候群〔開口部びらん性外皮症, スチブンス・ジョンソン病, 皮膚口内炎, フックス症候群, ベーチェット病 (眼症状のない場合), リップシュツ急性陰門潰瘍], レイノー病, △円形脱毛症 (悪性型に限る), 天疱瘡群 (尋常性天疱瘡, 落葉状天疱瘡, Senear-Usher 症候群, 増殖性天疱瘡), デューリング疱疹状皮膚炎 (類天疱瘡, 妊娠性疱疹を含む), 先天性表皮水疱症, 帯状疱疹 (重症例に限る), △紅皮症 (ヘブラ紅色靴糠疹を含む), 顔面播種状粟粒性狼瘡 (重症例に限る), アレルギー性血管炎及びその類症 (急性痘瘡様苔癬状靴糠疹を含む), 潰瘍性慢性膿皮症, 新生児スクレーマ 7. 眼科領域: 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法 (ブドウ膜炎, 網脈絡膜炎, 網膜血管炎, 視神経炎, 眼窩炎性偽腫瘍, 眼窩漏斗尖端部症候群, 眼筋麻痺), 外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合 (眼瞼炎, 結膜炎, 角膜炎, 強膜炎, 虹彩毛様体炎), 眼科領域の術後炎症 8. 耳鼻咽喉科領域: 急性・慢性中耳炎, 滲出性中耳炎・耳管狭窄症, メニエル病及びメニエル症候群, 急性感音性難聴, 血管運動 (神経) 性鼻炎, アレルギー性鼻炎, 花粉症 (枯草熱), 副鼻腔炎・鼻茸, 進行性壊疽性鼻炎, 喉頭炎・喉頭浮腫, 食道の炎症 (腐蝕性食道炎, 直達鏡使用後) 及び食道拡張術後, 耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法, 難治性口内炎及び舌炎 (局所療法で治癒しないもの), 嗅覚障害, 急性・慢性 (反復性) 唾液腺炎
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 0.15 mg/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 0.15 mg/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 0.06 mg/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 0.15 mg/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 0.10 mg/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 0.03～0.15 mg/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 0.075～0.15 mg/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 0.05～0.15 mg/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 0.15 mg/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 0.15 mg/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 0.06 mg/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 0.06 mg/kg を 1 日 2 回経口投与し, 以後, 徐々に減量する。	通常, 成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5～60 mg を 1～4 回に分割経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

一般的名称	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)	プレドニゾロン (Prednisolone)
	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 0.15 mg/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 20 ng/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 3 mg 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 3 mg を1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には 1.5 mg 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 3 mg 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 0.025 mg/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 10～15 ng/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 5～10 ng/mL とし投与量を調節する。 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合 通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回 0.0375 mg/kg を1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を 5～10 ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 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。(顆粒のカプセルに対する C_{max} 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08 ; 「薬物動態」の項参照) 2) 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 20 ng/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、	〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 本剤の投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

一般的名称	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)	プレドニゾロン (Prednisolone)
	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、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。〔「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照〕 (6) 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10～20 ng/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カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。 (8) 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始4週間まで1日1.5 mg 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3 mg 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カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を2カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。 (10) 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、1日あたりの投与量の上限を0.3 mg/kg とし、特に次の点に注意して用量を調節すること。〔「臨床成績」の項（第III相試験での用量調節法）参照〕 1) 初回投与から2週間まで ・初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。 ・1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。 ・2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時（3回目）の用量調節を実施する。 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、0.5 mg 刻みの投与量を決定す	

一般的名称	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)	プレドニゾロン (Prednisolone)
	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 カ月までの投与とすること。 (16)多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では、1 日あたりの投与量の上限を 0.3 mg/kg とし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。 (17)多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5 mg 刻みの投与量を決定すること。 (18)本剤を多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に投与する場合、投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。【臨床成績】の項参照)	
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) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎における本剤の投与は、その治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。 (6) 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）	本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
禁忌	【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） (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）	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。] 2. 消化性潰瘍の患者 [肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍治癒（組織修復）が障害されることがある。] 3. 精神病の患者 [大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え、症状が増悪することがある。] 4. 結核性疾患の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。] 5. 単純疱疹性角膜炎の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。] 6. 後囊白内障の患者 [症状が増悪することがある。]

一般的名称	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)	プレドニゾロン (Prednisolone)
		7. 緑内障の患者〔眼圧の亢進により、緑内障が増悪することがある。〕 8. 高血圧症の患者〔電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。〕 9. 電解質異常のある患者〔電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。〕 10. 血栓症の患者〔血液凝固促進作用により、症状が増悪することがある。〕 11. 最近行った内臓の手術創のある患者〔創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。〕 12. 急性心筋梗塞を起こした患者〔心破裂を起こしたとの報告がある。〕
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 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、カンレノ酸カリウム、トリウムテレン）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機会が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症の患者〔免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕 (2) 糖尿病の患者〔糖新生作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。〕 (3) 骨粗鬆症の患者〔蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。〕 (4) 腎不全の患者〔薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (5) 甲状腺機能低下のある患者〔血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。〕 (6) 肝硬変の患者〔代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。（「薬物動態」の項参照）〕 (7) 脂肪肝の患者〔脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。〕 (8) 脂肪塞栓症の患者〔大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。〕 (9) 重症筋無力症の患者〔使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。〕 (10) 高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により、 誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用 があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。 1) 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。 2) 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。 3) 特に、本剤投与中に 水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。 a. 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。 b. 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。 c. 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。 4) 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、

一般的名称	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)	プレドニゾロン (Prednisolone)																					
	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。 (13) <u>多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者においては、本剤によりニューモシスティス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。</u> 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) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td><td>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。</td><td>免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。</td></tr> <tr> <td>シクロスポリン (サンディミュン、ネオーラル)</td><td>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¹⁾がある。</td><td>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、競合的な拮抗しシクロスポリンの代</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。	シクロスポリン (サンディミュン、ネオーラル)	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告 ¹⁾ がある。	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、競合的な拮抗しシクロスポリンの代	ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。 (2) 副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して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型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前に HBs 抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。 (3) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後 6 ヶ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。 3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン</td><td>本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。</td><td>バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンは CYP を誘導し、本剤の代謝が促進される。</td></tr> <tr> <td>サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリン ダイアルミネート、サザ ピリン等</td><td>併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。</td></tr> <tr> <td>抗凝血剤 ワルファリンカリウム</td><td>抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用す</td><td>本剤は血液凝固促進作用があ</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンは CYP を誘導し、本剤の代謝が促進される。	サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリン ダイアルミネート、サザ ピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。	抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用す	本剤は血液凝固促進作用があ
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。																					
シクロスポリン (サンディミュン、ネオーラル)	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告 ¹⁾ がある。	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、競合的な拮抗しシクロスポリンの代																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンは CYP を誘導し、本剤の代謝が促進される。																					
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリン ダイアルミネート、サザ ピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。																					
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用す	本剤は血液凝固促進作用があ																					

一般的名称		タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)		プレドニゾロン (Prednisolone)		
		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。	謝が阻害される。		る場合には用量に注意すること。	
	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。	経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、クロルプロバミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
	カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトン A, アルマトール) 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。	利尿剤 (カリウム保持性利尿剤を除く) フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿管でのカリウム排泄促進作用がある。
	(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 ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン※ ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル	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。	経口糖用剤 エリスロマイシン 非脱分極性筋弛緩剤 パンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。 本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。 筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。
					高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明 本剤は尿管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミン D ₃ 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
					シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。
					エリスロマイシン	本剤の代謝が抑制される。
					非脱分極性筋弛緩剤 パンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物	機序は不明

一般的名称	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)	プレドニゾロン (Prednisolone)
	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	
	テラプレビル	テラプレビル 750 mg 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 ²⁾ がある。本剤の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。
	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	過度の免疫抑制が起こること ともに免疫抑制作用を有す

一般的名称	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)	プレドニゾロン (Prednisolone)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="315 260 618 368">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</td><td data-bbox="618 260 913 368">がある。「重要な基本的注意」の項参照)</td><td data-bbox="913 260 1187 368">る。</td></tr> <tr> <td data-bbox="315 368 618 480">エブレレノン</td><td data-bbox="618 368 913 480">血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。</td><td data-bbox="913 368 1187 480">本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。</td></tr> </table>	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	がある。「重要な基本的注意」の項参照)	る。	エブレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。	
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	がある。「重要な基本的注意」の項参照)	る。						
エブレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。						
	※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジビ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 承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤 (カプセル・顆粒・注射液) を投与した肝移植症例 808 例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例 236 例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例 482 例及び腎移植症例 1,978 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。 なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった (表 1 及び表 2)。 腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及び BUN 上昇の多くは本剤投与 4 週間以内に出現した (表 3)。 (肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知：2008 年 12 月) 承認時までに国内における心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植での臨床試験成績は得られていない。 市販後の調査において、本剤 (カプセル・顆粒・注射液) を投与した心移植症例 20 例、肺移植症例 29 例及び脾移植症例 36 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症 28.2% (24/85)、腎障害 9.4% (8/85)、高血糖 5.9% (5/85)、高コレステロール血症 5.9% (5/85)、中枢神経系障害 5.9% (5/85) であった。 (心移植・肺移植・脾移植再審査結果通知：2012 年 6 月) ○重症筋無力症 承認時までの臨床試験において、本剤を投与した重症筋無力症患者 100 例 (カプセル 100 例) での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎 33.0% (33/100)、白血球増多 13.0% (13/100)、高血糖 10.0% (10/100)、下痢 9.0% (9/100)、尿糖 7.0% (7/100)、リンパ球減少 6.0% (6/100) であった。市販後の調査において、本剤を投与した全身型重症筋無力症患者 841 例での主な副作用・臨床検査値異常は、高血糖 8.7% (73/841)、白血球増多 5.8% (49/841)、リンパ球減少 5.1% (43/841)、高コレステロール血症 2.5% (21/841)、下痢 2.5% (21/841) であった。 (再審査結果通知：2012 年 6 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%	4. 副作用 再評価結果における安全性評価対象例 2299 例中、副作用は 512 例 (22.27%) に認められた。主なものは、満月様顔貌が 110 件等であった¹⁾。						

一般的名称	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)	プレドニゾロン (Prednisolone)
	(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_{1c} 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・効果追加時: 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_2 ミクログロブリン増加 27.3% (12/44), 尿中 NAG 増加 22.2% (14/63), 鼻咽頭炎 15.4% (10/65), 高尿酸血症 14.1% (9/64), 白血球増多 14.1% (9/64), クレアチニン上昇 12.5% (8/64), 下痢 12.3% (8/65), 血圧上昇 10.8% (7/65), 高血糖 10.9% (7/64) であった。 (効能・効果追加時: 2007 年 1 月) ○潰瘍性大腸炎 本剤を最長 3 カ月間投与した潰瘍性大腸炎患者 137 例 (カプセル 137 例) での主な副作用・臨床検査値異常は, 振戦 29.2% (40/137), 低マグネシウム血症 16.8% (23/137), ほてり, 尿中 NAG 増加各 13.9% (19/137), 感覚異常 12.4% (17/137), 尿蛋白 8.0% (11/137), 高血糖 7.3% (10/137), 悪心 6.6% (9/137) であった。 (効能・効果追加時: 2009 年 7 月) ○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎 本剤を投与した多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例 (カプセル 25 例) での主な副作用・臨床検査値異常は, 脂質異常症 60.0% (15/25), 血中免疫グロブリン減少 48.0% (12/25), 高血糖 44.0% (11/25), 肝機能障害 40.0% (10/25), 糖尿病 32.0% (8/25), 血圧上昇 32.0% (8/25), 便秘 32.0% (8/25), 腎障害 32.0% (8/25), 間質性肺炎増悪 28.0% (7/25), 振戦 28.0% (7/25) であった。 (効能・効果追加時: 20●●年●月) (1) 重大な副作用 - 急性腎不全, ネフローゼ症候群: 急性腎不全 (0.1~5%未満), ネフローゼ症候群 (0.1%未満) があらわれることがあるので, 頻回に臨床検査 (クレアチニン, BUN, クレアチニンクリアランス, 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。 - 心不全, 不整脈, 心筋梗塞, 狭心症, 心膜液貯留, 心筋障害: 心筋障害 (ST-T 変化, 心機能低下, 心内腔拡大, 壁肥厚等), 心不全, 心室性あるいは上室性の不整脈, 心筋梗塞, 狭心症, 心膜液貯留 (各 0.1~5%未満) があらわれることがあるので, 使用に際しては心電図, 心エコー, 胸部 X 線検査を行うなど患者の状態をよく観察し, 異常が認められた場合には, 減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 - 可逆性後白質脳症症候群, 高血圧性脳症等の中枢神経系障害: 可逆性後白質脳症症候群, 高血圧性脳症等の中枢神経系障害 (0.1~5%未満) があらわれることがあるので, 全身痙攣, 意識障害, 錯乱, 言語障害, 視覚障害, 麻痺等の症状があらわれた場合には, 神経学的検査や CT, MRI による画像診断を行うとともに, 本剤を減量又は中止し, 血圧のコントロール, 抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。 - 脳血管障害: 脳梗塞, 脳出血等の脳血管障害 (0.1~5%未満) があらわれることがあるので, このような症状があらわれた場合には, 神経学的検査や CT, MRI による画像診断を行うとともに, 減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 - 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	(1) 重大な副作用 次の症状があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 - 誘発感染症, 感染症の増悪 (頻度不明): 誘発感染症, 感染症の増悪があらわれることがある。また, B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 - 続発性副腎皮質機能不全, 糖尿病 (頻度不明) - 消化管潰瘍, 消化管穿孔, 消化管出血 (頻度不明): 消化管潰瘍, 消化管穿孔, 消化管出血があらわれるとの報告があるので観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。 - 肺炎 (頻度不明) - 精神変調, うつ状態, 痙攣 (頻度不明) - 骨粗鬆症, 大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死, ミオパチー (頻度不明) - 緑内障, 後囊白内障, 中心性漿液性網脈絡膜症, 多発性後極部網膜色素上皮症 (頻度不明): 連用により眼圧上昇, 緑内障, 後囊白内障 (症状: 眼のかすみ), 中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症 (症状: 視力の低下, ものがゆがんで見えたり小さく見えたり, 視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ, 進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。) を来すことがあるので, 定期的に検査をすることが望ましい。

一般的名称	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)	プレドニゾロン (Prednisolone)
	管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 6) 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各 0.1～5%未満）、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 7) イレウス：イレウス（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 8) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。 9) 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各 0.1～5%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。全身型重症筋無力症ではクリーゼ（0.1～5%未満^{注1）}）を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。 10) 間質性肺炎：関節リウマチ患者では、間質性肺炎（頻度不明^{注2）}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 11) 感染症：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症（15%以上）が発現又は増悪することがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。 12) 進行性多巣性白質脳症（PML）：進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、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（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 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（0.1～5%未満）（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に 2 歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 15) 肺炎：肺炎（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 16) 糖尿病、高血糖：糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5%未満）、高血糖（15%以上）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切	8) 血栓症（頻度不明）：血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 9) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤（頻度不明）：心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわれることがあるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。 10) 硬膜外脂肪腫（頻度不明）：硬膜外脂肪腫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するなど、適切な処置を行うこと。 11) 腱断裂（頻度不明）：アキレス腱等の腱断裂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するなど適切な処置を行うこと。

一般的名称

タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）

な処置を行うこと。

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

注 1）発現頻度は本剤の全身型重症筋無力症での市販後の調査結果に基づいている。

注 2）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。

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
腎臓	腎障害（BUN 上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白）（23.1%）	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、CK（CPK）上昇 ^{注）}	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈
精神神経系	振戦、運動失調 ^{注）} 、幻覚 ^{注）}	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ ^{注）} 、消化管出血 ^{注）}	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血
膵臓		アミラーゼ上昇	
肝臓	肝機能異常（AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇）		
血液	好中球減少 ^{注）}	貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	
その他	疼痛 ^{注）} 、発赤 ^{注）} 、眼痛 ^{注）}	胸水、腹水、喘息、発熱、全身	咽喉頭異和感、筋肉痛、

プレドニゾロン（Prednisolone）

(2) その他の副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

種類\頻度	頻度不明
過敏症 ^{注 1}	発疹等
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状等
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管囊胞様気腫症等
呼吸器	縦隔気腫
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい等
筋・骨格	筋肉痛、関節痛等
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝等
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス等
眼	網膜障害、眼球突出等
血液	白血球増多等
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎等
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

注 1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

一般的名称	タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）	プレドニゾロン（Prednisolone）				
	<table><tr><td></td><td>多汗^{注)}、口渇^{注)}、冷感^{注)}</td><td>倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多</td><td>関節痛、味覚異常</td></tr></table> 発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。 注) 頻度不明		多汗 ^{注)} 、口渇 ^{注)} 、冷感 ^{注)}	倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	関節痛、味覚異常	
	多汗 ^{注)} 、口渇 ^{注)} 、冷感 ^{注)}	倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	関節痛、味覚異常			
	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。高齢の関節リウマチ患者では、低用量（1日1回1.5 mg）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³⁾。〕 (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、脾移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等に対する安全性は確立していない。（心移植、肺移植、脾移植、小腸移植及び重症筋無力症では使用経験が少なく、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では使用経験がない。） 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⁴⁾⁵⁾。 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。	5. 高齢者への投与 高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物試験（ラット²⁾、マウス³⁾、ウサギ⁴⁾、ハムスター⁵⁾）で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。〕 (2) 授乳中の婦人には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ある。〕 7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。 (2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。 8. 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。） 9. その他の注意 副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。				

一般的名称	タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)												プレドニゾロン (Prednisolone)															
	(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 TNFα 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 (1.0～3.0 mg/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 ⁶⁾ 。																											
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	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				処置 (タクロリムス)																				
	肝移植	骨髄移植	腎移植	〔中央値(min～max)〕				中止	休薬	減量	継続	不明																
クレアチニン		25/40	-※	33.5 mL/分				4	3	3	9	7																
クリアランス低下	1/1	(62.5)		(6.0～56.1)																								
BUN 上昇	8/39 (20.5)	93/190 (48.9)	0/19***	41 mg/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***	1.8 mg/dL (0.9～5.5)				26	19	20	22	12																
高血糖	2/37	49/173	0/18***	285 mg/dL				5	0	2	25	19																

一般的名称	タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）										プレドニゾロン（Prednisolone）										
	高カリウム血症	(5.4) 7/39 (17.9)	(28.3) 58/188 (30.9)	66/327 (20.2)	(115～670) 5.8 mEq/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)	9.9 mg/dL (7.0～26.0)	1	1	7	50	11											
	※副作用として一括集計 ※※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計																				
	表 3 腎機能検査異常値出現時期（移植領域）																				
	項目	測定 例数	異常値 出現 例数	出現時期						異常値出現 時期（日） 〔中央値(min ～max)〕											最悪値出現 時期（日） 〔中央値(min ～max)〕
				～7 日	～14 日	～28 日	～90 日	～180 日	181 日～												
クレアチニン上昇	221	98	19	17	24	29	4	5	24(2～409)	38(2～409)											
BUN 上昇	221	100	30	17	20	22	8	3	18(1～409)	33(1～409)											
クレアチニン クリアランス低下	41	26	0	7	7	12	0	0	28(8～86)	48(8～86)											
・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。 ・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。																					
添付文書の 作成年月日	2013 年 2 月改訂（第 31 版）										2012 年 5 月改訂（第 16 版）										
備考	下線は本申請での改訂案																				

目次

1.8.1	添付文書（案）	2
1.8.2	効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠	3
1.8.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠	15
1.8.4	参考文献.....	28

1.8.1 添付文書（案）

今回申請した品目は、プログラフカプセル 0.5 mg, 1 mg の 2 品目である。今回の申請により改訂する部分を下線で表示した。

劇薬、処方せん医薬品
注意 - 医師等の処方せんにより
使用すること
劇薬、処方せん医薬品
注意 - 医師等の処方せんにより
使用すること

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

貯 法: 室温保存
〔開封後は湿気を避けて保存
すること。〕
使用期限: ケース等に表示 (製造後 3 年)
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕
注 意: 【取扱い上の注意】の項参照

日本標準商品分類番号

8 7 3 9 9 9

	0.5 mg	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
再審査結果	2012 年 6 月	
効能追加	2011 年 7 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) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎における本剤の投与は、その治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。
- (6) 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)
- (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)

【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	日局 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	日局 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	外形・号数・重量	識別 コード
プログラフ カプセル 0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色	 号数 重量 5 号 約 93mg	田 607
プログラフ カプセル 1mg	硬カプセル剤	白色	 号数 重量 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、脾移植、小腸移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. 重症筋無力症
4. 関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限り)
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～重症に限り)
- ** 7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

〈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。 [本剤の単独使用の経験は少なく、ステロイド剤未治療例における使用経験はない。]
- (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。

【用法・用量】

腎移植の場合

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

肝移植の場合

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

心移植の場合

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

肺移植の場合

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

脾移植の場合

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

小腸移植の場合

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

骨髄移植の場合

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

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

重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

関節リウマチの場合

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

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

潰瘍性大腸炎の場合

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

**多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.0375mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を5~10ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

〈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。(顆粒のカプセルに対するC_{max}比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08;「薬物動態」の項参照)
 - 2) 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、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (6) 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カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (8) 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始4週間まで1日1.5mg投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1日3mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- (9) ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を2カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (10) 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、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。(「臨床成績」の項(第Ⅲ相試験での用量調節法)参照)
 - 1) 初回投与から2週間まで
 - ・初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。
 - ・1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。
 - ・2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時(3回目)の用量調節を実施する。
 - 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カ月までの投与とすること。
- ** (16) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。
- ** (17) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
- ** (18) 本剤を多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に投与する場合、投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後はステロイド剤の漸減を考慮すること。(「臨床成績」の項参照)

【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、クレアチニークリアランス、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に注意すること。また、ループス腎炎患者では病態の進行による腎障害の悪化もみられるので特に注意すること。
- (2) 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
- (3) 高血糖、尿糖等の**膵機能障害**の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
- (4) 本剤投与中に**心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害**(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められている(「副作用」の項参照)ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。なお、ループス腎炎患者では、その基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する機会が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。
- (5) 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
- (6) **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) 過度の免疫抑制により**感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生**の可能性があるので、十分注意すること。
- (8) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (9) 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。
- ** (13) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者においては、本剤によりニューモシスティス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。**

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。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオオーラル)	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 ¹⁾ 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、アルマトール) 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(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン* ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ²⁾ 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もある。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ため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。
 ※※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある(機序不明)。

4. 副作用

○移植領域

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

なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった(表1及び表2)。腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及びBUN上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した(表3)。

(肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知:2008年12月)

* 承認時までに国内における心移植、肺移植、脾移植及び

小腸移植での臨床試験成績は得られていない。

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

(心移植・肺移植・脾移植再審査結果通知:2012年6月)

* ○重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、本剤を投与した重症筋無力症患者 100 例(カプセル 100 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎 33.0% (33/100)、白血球増多 13.0% (13/100)、高血糖 10.0% (10/100)、下痢 9.0% (9/100)、尿糖 7.0% (7/100)、リンパ球減少 6.0% (6/100) であった。市販後の調査において、本剤を投与した全身型重症筋無力症患者 841 例での主な副作用・臨床検査値異常は、高血糖 8.7% (73/841)、白血球増多 5.8% (49/841)、リンパ球減少 5.1% (43/841)、高コレステロール血症 2.5% (21/841)、下痢 2.5% (21/841) であった。

(再審査結果通知:2012年6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_{1c} 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・効果追加時: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β₂ミクログロブリン増加 27.3% (12/44)、尿中NAG 増加 22.2% (14/63)、鼻咽頭炎 15.4% (10/65)、高尿酸血症 14.1% (9/64)、白血球増多 14.1% (9/64)、クレアチニン上昇 12.5% (8/64)、下痢 12.3% (8/65)、血圧上昇 10.8% (7/65)、高血糖 10.9% (7/64) であった。(効能・効果追加時:2007年1月)

○潰瘍性大腸炎

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

(効能・効果追加時:2009年7月)

** ○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

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

(効能・効果追加時:20●●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 (0.1~5%未満)、ネフローゼ症候群 (0.1%未満) があらわれることがあるので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニークリアランス、尿蛋白、尿中NAG、尿中β₂ミクログロブリン等)を行うなど観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

2) 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害：心筋障害(ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留(各0.1~5%未満)

があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

- 3) **可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害（0.1~5% 未満）があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。
- 4) **脳血管障害**：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害（0.1~5% 未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5) **血栓性微小血管障害**：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害（0.1~5% 未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 6) **汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆**：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各 0.1~5% 未満）、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) **イレウス**：イレウス（0.1~5% 未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 8) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）**：皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

*9) **呼吸困難**：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各 0.1~5% 未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。全身型重症筋無力症ではクリーゼ（0.1~5% 未満^{注1)}）を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。

10) **間質性肺炎**：関節リウマチ患者では、間質性肺炎（頻度不明^{注2)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11) **感染症**：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症（15% 以上）が発現又は増悪することがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。

12) **進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、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（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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（0.1~5% 未満）（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に 2 歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることもあるので、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) **肺炎**：肺炎（0.1~5% 未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

16) **糖尿病、高血糖**：糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1~5% 未満）、高血糖（15% 以上）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

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

* 注 1) 発現頻度は本剤の全身型重症筋無力症での市販後の調査結果に基づいている。

注 2) 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。

	5% 以上又は 頻度不明	0.1 ~ 5% 未満	0.1% 未満
腎臓	腎障害 (BUN 上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白) (23.1%)	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、CK (CPK) 上昇 ^{注)}	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈
精神神経系	振戦、運動失調 ^{注)} 、幻覚 ^{注)}	しびれ、不眠、失見、当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ ^{注)} 、消化管出血 ^{注)}	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血
脾臓		アミラーゼ上昇	

	5%以上又は 頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇）		
血液	好中球減少 ^{注)}	貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	

	5%以上又は 頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
その他	疼痛 ^{注)} 、発赤 ^{注)} 、眼痛 ^{注)} 、多汗 ^{注)} 、口渴 ^{注)} 、冷感 ^{注)}	胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。

注)頻度不明

表1 主な副作用（移植領域）

項 目	発 現 率 (%)			程 度				処 置(タクロリムス)						
	肝移植	骨髄移植	腎移植	高度	中等度	軽度	不明	中止	休薬	減量	経路変更	継続	その他	不明
振 戦	8/39(20.5)	18/190(9.5)	38/328(11.6)	2	12	50	0	2	2	14	1	43	2	0
胸 痛	0/39	11/190(5.8)	34/328(10.4)	5	11	29	0	10	2	7	1	24	1	0
ほてり	1/39(2.6)	18/190(9.5)	18/328(5.5)	1	4	32	0	2	0	4	1	27	3	0
腹部膨満感	0/39	8/190(4.2)	22/328(6.7)	1	9	20	0	1	0	6	0	23	0	0
頭 痛	0/39	22/190(11.6)	13/328(4.0)	2	13	20	0	2	1	13	0	18	1	0
嘔 吐	2/39(5.1)	31/190(16.3)	9/328(2.7)	2	19	21	0	1	2	15	1	18	5	0
腎障害	-※	-※	77/309(24.9)	5	17	22	33	16	1	37	0	5	0	18
高血糖	-※	-※	79/309(25.6)	4	11	3	61	10	0	17	0	50	0	2

※臨床検査値異常として集計

表2 主な臨床検査値の異常（移植領域）

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

※副作用として一括集計

※※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表3 腎機能検査異常値出現時期（移植領域）

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

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

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

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。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。

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³⁾。〕

(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、脾移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等に対する安全性は確立していない。(心移植、肺移植、脾移植、小腸移植及び

重症筋無力症では使用経験が少なく、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では使用経験がない。)

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^{4) 5)}。

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 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) 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⁶⁾。

【薬 物 動 態】

1. 血中濃度

(1) 腎移植

- 1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者 9 例にプログラフカプセル 0.16mg/kg を経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁷⁾。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	トラフ値 [*] (ng/mL)	F ^{**} (%)
4.2 ± 2.9	44 ± 45	274 ± 198	16 ± 12	20 ± 17.8

※ 12 時間後血中濃度 (平均 ± S.D.)

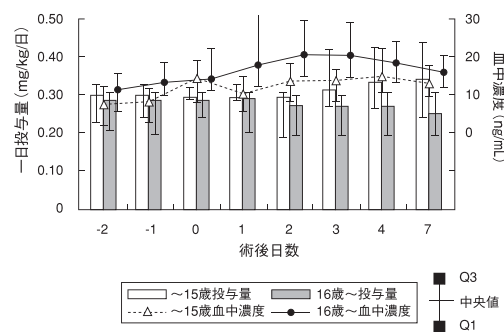
※※ 生体内利用率

- 2) 市販後の調査において、小児腎移植患者 5 例 (平均年齢 9 歳) にプログラフ (平均投与量 0.218mg/kg) を朝食 1 時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁸⁾。

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

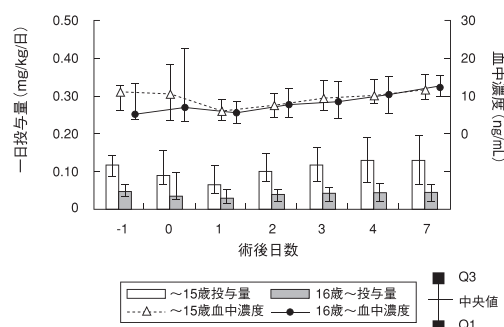
※ 生体内利用率 (平均 ± S.D.)

- 3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった⁹⁾。

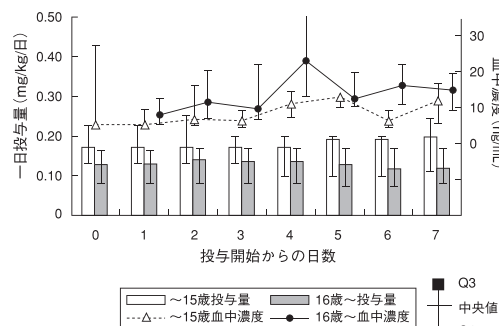


(2) 肝移植

- 1) 小児肝移植患者 (平均年齢 5.3 歳) においては、成人に比べ体重換算で 2.7~4.4 倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた¹⁰⁾。(外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ)
- 2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹¹⁾。



- (3) 小腸移植 (外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ) 小児小腸移植患者 (平均年齢 2.9 歳) においては、成人に比べ体重換算で 1.3~2.5 倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた¹²⁾。
- (4) 骨髄移植 治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹³⁾。



* (5) 重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者 90 例にプログラフカプセル 3mg を経口投与したときの投与 8~16 時間後の平均血中濃度は 4.19ng/mL (0.65ng/mL~22.44ng/mL) であった。なお、平均血中濃度が 10ng/mL 以上を示した患者は 2 例であった¹⁴⁾。市販後の調査において、プログラフ (カプセル・顆粒) 3mg を経口投与した全身型重症筋無力症患者 460 例の使用実態下における平均血中濃度は 4.76ng/mL (検出限界以下~14.2ng/mL) であった。なお、平均血中濃度が 10ng/mL 以上を示した患者は 16 例であった¹⁵⁾。

(6) 関節リウマチ

成人関節リウマチ患者 12 例にプログラフカプセル 3mg を経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁶⁾。(外国人データ)

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	F [*] (%)
1.3 ± 0.58	19.64 ± 6.32	192.88 ± 86.42	34.89 ± 8.69	25.1 ± 14.4

※ 生体内利用率 (平均 ± S.D.)

また、国内の成人関節リウマチ患者にプログラフカプセル 1.5 及び 3mg を経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した^{17) 18)}。

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。

(7) ループス腎炎

成人ループス腎炎患者 25 例にプログラフカプセル 3mg を経口投与したときの投与 8~16 時間後の平均血中濃度は 4.35ng/mL (1.70~7.30ng/mL) であった¹⁹⁾。

(8) 潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者 8 例にプログラフカプセル 0.05mg/kg を経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった²⁰⁾。

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

(平均 ± S.D.)

** (9) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例にプログラフカプセルを 1 日 2 回経口投与したときの平均血中トラフ濃度は 6.55ng/mL (2.52~11.40ng/mL) であった。その時の平均投与量は 0.0721mg/kg/日 (0.030~0.156mg/kg/日) であった。なお、平均血中トラフ濃度が 10ng/mL 以上を示した患者は 3 例であった。²¹⁾

(10) プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者 9 例にプログラフカプセル及びプログラ

フ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²²⁾。

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 _{0-12h} (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	Cmax	AUC _{0-12h}
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値 ± S.D.	-	-	-	-	-	1.18 ± 0.50	1.08 ± 0.51

2. 吸収

- (1) 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、Tmax は延長した²³⁾。(外国人データ)
- (2) 成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から、本剤を食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の 62% と推定された²⁴⁾。

3. 分布²⁵⁾ (参考: ラットでのデータ)

ラットに ¹⁴C 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²⁶⁾ (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、平均血漿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²⁷⁾。(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²⁸⁾。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

承認時までの臨床試験(1990~1991 年)において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ(注射液・カプセル)が投与された 24 例の 6 カ月累積生存率は 65.6% であった。このうち 8 例は救済的治療であった。拒絶反応は 4/24 例(16.7%)で延べ 7 回みられたが、いずれも軽度でそのうちの 1 回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990~1995 年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ(注射液・カプセル)が投与された 120 例の 6 カ月生存率は 81.7% であった^{29) 30)}。市販後の調査(1993~2003 年)における 6 カ月累積生存率は、成人(244 例)では 74.1%、小児(504 例)では 87.9% であっ

た³¹⁾。

プログラフ顆粒を 7 例に 12 週間投与して検討した結果(1997~1998 年)、生着率は 100%、拒絶反応が発現した症例は 4/7 例(57.1%)であった。プログラフカプセルからの切り換え例(8 例)での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{32) 33)}。

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]

承認時までの臨床試験(1991~1996 年)において、骨髄移植後の移植片対宿主病(GVHD)の予防を目的にプログラフ(注射液・カプセル)を投与した 125 例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となる grade II 以上の GVHD の発症は 18 例(14.4%)であった^{34) ~ 36)}。

市販後の調査(1999~2004 年)における grade II 以上の GVHD の累積発現率(移植後 100 日時点)は、成人(215 例)では 44.1%、小児(117 例)では 40.8% であった³⁷⁾。なお、承認時までの臨床試験では、HLA 適合同胞間移植が 64.0% を占めていたのに対し、市販後の調査では 2.1% であった。プログラフ顆粒を 9 例に投与して検討した結果(1996~1998 年)、grade II 以上の GVHD の発現率は 33.3%(3/9 例)であった³⁸⁾。

[治療投与]

承認時までの臨床試験(1990~1993 年)において、骨髄移植後の GVHD39 例に対しプログラフ(注射液・カプセル)を投与し、急性 GVHD7/13 例(53.8%)及び慢性 GVHD12/26 例(46.2%)が有効以上の効果を示した³⁹⁾。

市販後の調査(1994~2004 年)における急性 GVHD に対する有効率は、56.8%(42/74 例)であった³⁷⁾。

3. 腎移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験(1990~1994 年)において、腎移植後の一次治療効果は、186 例で検討され、1 年累積生存率及び 1 年累積生着率はそれぞれ 97.3% 及び 93.0% であった。拒絶反応は 74/186 例(39.8%)で延べ 101 回みられた^{7) 40) 41)}。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 例にプログラフ(注射液・カプセル)が投与され、55 例(52.9%)で「有効」以上の成績が得られた⁴²⁾。

市販後の調査(1996~2006 年)における 1 年累積生存率及び 1 年累積生着率は、成人(1,233 例)ではそれぞれ 98.6% 及び 95.8%、小児(205 例)ではそれぞれ 99.3% 及び 97.3% であった⁴³⁾。

プログラフ顆粒を 17 例に 12 週間投与して検討した結果(1996~1998 年)、生着率は 94.1%(16/17 例)、拒絶反応が発現した症例は 2/17 例(11.8%)であった。プログラフカプセルからの切り換え例(19 例)での検討では、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^{22) 44)}。

*4. 心移植における拒絶反応の抑制

外国において心移植におけるプログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{45) ~ 48)}。市販後の調査における心移植一次治療症例(10 例)の 12 週累積生存率及び 12 週累積生着率はいずれも 100%、12 週累積拒絶反応発現率は 40.0% であった。また、3 年累積生存率及び 3 年累積生着率はいずれも 100%、3 年累積拒絶反応発現率は 50.0% であった⁴⁹⁾。

*5. 肺移植における拒絶反応の抑制

外国において肺移植におけるプログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{47) 50) 51)}。市販後の調査における肺移植一次治療症例(12 例)の 3 年累積生存率及び 3 年累積生着率はいずれも 82.5%、3 年累積拒絶反応発現率は 75.0% であった⁵²⁾。

*6. 脾移植における拒絶反応の抑制

外国において脾移植におけるプログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{53) 54)}。

市販後の調査における膵移植一次治療症例(35 例)の4 年累積生存率は100%、4 年累積生着率は78.3%、4 年累積拒絶反応発現率は37.7%、4 年累積インスリン離脱率は95.5%であった⁵⁵⁾。

7. 小腸移植における拒絶反応の抑制

外国において小腸移植におけるプログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{56) ~ 58)}。

8. 重症筋無力症

胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14 例に既存薬剤(ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等)に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10 例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた⁵⁹⁾。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを28 週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5mg/隔日/4 週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前12 週間及び投与終了前4 週間のステロイド平均投与量(プレドニゾロン換算量)は、それぞれ4.91mg/日及び3.81mg/日であった⁶⁰⁾。

ステロイド平均投与量[※](mg/日)の推移

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

※プレドニゾロン換算量 (平均±S.D.)

※※タクロリムス群-プラセボ群

ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者10 例に、プログラフカプセルを28 週間投与した第Ⅲ相試験において、8 例で筋力(合計 QMG スコア)の改善を認め、9 例で併用ステロイド剤が減量された(中間成績)⁶¹⁾。

合計 QMG スコアの推移

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

(平均 ± S.D.)

9. 関節リウマチ^{62) ~ 65)}

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

ACR20 改善率(非高齢者)

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

[改善例 / 症例数 (%)]

※非高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1 日用量は、通常3mg である。

※※実薬対照比較試験

ACR20 改善率(高齢者)

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

[改善例 / 症例数 (%)]

※高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1 日用量は、通常1.5mg であり、症状により3mg まで増量可である。

10. ループス腎炎⁶⁶⁾

ステロイド剤だけでは治療困難で持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者に、プログラフカプセルを28 週間投与した第Ⅲ相試験における最終時の疾患活動性合計スコア[※]の変化率は-32.9% であり、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である1 日尿蛋白量、補体(C3)の実測値の変化率は各々-60.8%、16.4% であった。なお、クレアチニンクリアランス(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)からなる。

※※Ccr についてのみタクロリムス群の評価症例数は26 例。

11. 潰瘍性大腸炎

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、プログラフカプセルを2 週間投与した第Ⅲ相試験比較試験における改善率(DAI スコアによる改善度)は表1 のとおりであった⁶⁷⁾。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、プログラフカプセルを2 週間投与した第Ⅲ相試験非盲検試験における改善率(DAI スコアによる改善度)は45.5%(5/11 例)であった⁶⁸⁾。両試験とも用量は1 回0.025mg/kg1 日2 回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度(10~15ng/mL)となるよう用量調節した³⁾。また、第Ⅲ相試験比較試験のタクロリムス群患者及び重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、2 週以降の目標トラフ濃度を5~10ng/mL としてプログラフカプセルを最長12 週間投与した結果、最終投与時における改善率(DAI スコアによる改善度)は、それぞれ61.9%(13/21 例)⁶⁷⁾及び66.7%(6/9 例)⁶⁸⁾であった。

表1 DAI スコア改善率

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

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

注)第Ⅲ相試験での用量調節法^{67) 68)}

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

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
1 回目※ ¹ 原則、投与 4 日目	投与 1 日目(12 及び 24 時間値)	$D_{\text{new}} = D_{\text{old}} \times 12.5 / ((C_{12h} + C_{24h}) / 2 \times 3)$
2 回目※ ² 原則、投与 10 日目	1 回目の調節から 2、3 日経過時点(原則、投与 7、8 日目)で 2 時点	$D_{\text{new}} = D_{\text{old}} \times 12.5 / C^{\text{S}}$
3 回目※ ³ 投与 15 日目	2 回目の調節から 1.5 日以上経過時点(原則、投与 12 日目)で 1 時点	$D_{\text{new}} = D_{\text{old}} \times 7.5 / C^{\text{F}}$
3 回目の調節以降 (随時(必要に応じて))	3、4、6、8、10、12 週時又は中止 / 終了時	$D_{\text{new}} = D_{\text{old}} \times 7.5 / C_{\text{through}}$

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

投与開始時の投与量

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

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

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

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

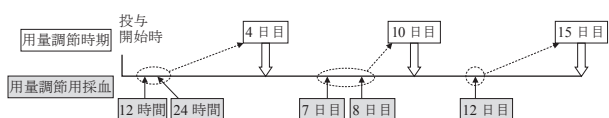
※3: C^{F} が 7.5ng/mL 以上 15ng/mL 未満の場合には、直近の用量を単に 0.6 倍 (=7.5/12.5 倍) した用量とする。

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

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

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

投与 2 週までの投与量調節・標準スケジュール



**12. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎⁶⁹⁾

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例に、ステロイド剤との併用下でプログラフカプセルを 52 週間投与した(医師主導治験)。その結果、投与 52 週間における全生存率及び無増悪生存率はそれぞれ 88.0% 及び 76.4% であった。

【薬効薬理】

- インターロイキン 2 並びにインターフェロン γ 等の T 細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF) α 、インターロイキン 1 β 並びにインターロイキン 6 の産生も抑制する^{70) ~ 72)}。
- 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^{70) 71)}。
- 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⁷³⁾、イヌ⁷⁴⁾、ラット⁷⁵⁾)。
- 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^{76) ~ 78)}。
- 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⁷⁹⁾、ラット⁸⁰⁾)。
- 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⁸¹⁾、イヌ⁸²⁾、ラット⁸³⁾)。
- ラット心移植モデル⁸⁴⁾、イヌ肺移植モデル⁸⁵⁾及びイヌ膵

移植モデル⁸⁶⁾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。

- 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^{87) ~ 89)}。
- 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^{90) 91)}。
- マウス炎症性腸疾患モデルにおいて、大腸粘膜の活性化 T 細胞からのインターフェロン γ の産生を抑制し⁹²⁾、大腸炎病態を軽減する⁹³⁾。

** 11. 自己免疫疾患マウスの間質性肺炎モデルの肺胞における T 細胞に起因する炎症反応及び線維化を抑制する⁹⁴⁾。また、マウス及びイヌ肺傷害モデルの生存率を改善する^{95) 96) 97)}。

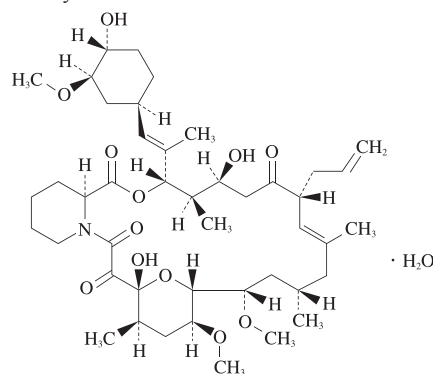
- [参考]ラット重症筋無力症モデルにおいて、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する⁹⁸⁾。

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

構造式:



分子式: $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$

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。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。

【取扱い上の注意】

注意: 本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【包装】

カプセル 0.5mg: 100 カプセル (10 カプセル × 10)

カプセル 1 mg: 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

- Fung, J. J. et al.: Transplant. Proc. 22 (1) Suppl.1:6,1990[PRG - 00191]
- Garg, V. et al.: Hepatology 54 (1) :20,2011[PRG - 28255]

- 3) Saegusa, T. et al.: 基礎と臨床 26(3) :969,1992[PRG - 01148]
- 4) Curran, C. F. et al.:Transplantation 62(9) :1376,1996[PRG - 04546]
- 5) Mrvos, R. et al.:J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35(4) :395,1997[PRG - 05400]
- 6) 久富晃彦 他: 社内報告書(ラット・生殖毒性) (DIR940072)
- 7) 石橋道男 他: 移植 29(3) :294,1994[PRG - 02352]
- 8) 社内報告書(小児腎移植患者・薬物動態) (DIR080173)
- 9) 社内報告書(腎移植患者・薬物動態) (DIR080174)
- 10) McDiarmid, S. V. et al.:Transplantation 55(6) :1328,1993[PRG - 01716]
- 11) 社内報告書(肝移植患者・薬物動態) (DIR080175)
- 12) Jain, A. et al.:Transplant. Proc. 26(3) :1609,1994[PRG - 02370]
- 13) 社内報告書(骨髄移植患者・薬物動態) (DIR080176)
- 14) 社内報告書(重症筋無力症患者・薬物動態) (DIR090173)
- *15) 社内報告書(重症筋無力症患者・薬物動態) (DIR120162)
- 16) 社内報告書(関節リウマチ患者・薬物動態) (DIR050001)
- 17) 社内報告書(関節リウマチ患者・薬物動態) (DIR050002)
- 18) 社内報告書(関節リウマチ患者・薬物動態) (DIR050003)
- 19) 社内報告書(ループス腎炎患者・薬物動態) (DIR070003)
- 20) 社内報告書(潰瘍性大腸炎患者・薬物動態) (DIR090108)
- ** 21) 社内報告書(多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態) (DIR130021)
- 22) 高原史郎 他: 今日の移植 12(5) :537,1999[PRG - 08414]
- 23) Dressler, D. et al.:Clin. Pharmacol. Ther. 59(2) :151,1996[PRG - 03974]
- 24) 社内報告書(潰瘍性大腸炎患者・薬物動態) (DIR090109)
- 25) Iwasaki, K. et al.: 薬物動態 13(3) :259,1998[PRG - 06905]
- 26) Jain, A. et al.:Transplantation 64(4) :559,1997[PRG - 05533]
- 27) Christians, U. et al.:Transplant. Proc. 23(6) :2741,1991[PRG - 00688]
- 28) Venkataramanan, R. et al.:Transplant. Proc. 23(6) :2736,1991[PRG - 00687]
- 29) 上本伸二 他: 臨床麻酔 17(8) :1087,1993[PRG - 01833]
- 30) Inomata, Y. et al.:Transplantation 61(2) :247,1996[PRG - 03643]
- 31) 社内報告書(肝移植患者・使用成績調査) (DIR080177)
- 32) 上本伸二 他: 今日の移植 12(4) :445,1999[PRG - 08155]
- 33) 上本伸二 他: 今日の移植 13(2) :185,2000[PRG - 08973]
- 34) 平岡 諒 他: 今日の移植 10(4) :593,1997[PRG - 05380]
- 35) 金丸昭久 他: 今日の移植 11(3) :367,1998[PRG - 06465]
- 36) 平岡 諒 他: 今日の移植 11(5) :649,1998[PRG - 07196]
- 37) 社内報告書(骨髄移植患者・使用成績調査等) (DIR080179)
- 38) 平岡 諒 他: 今日の移植 13(3) :277,2000[PRG - 09279]
- 39) 正岡 徹 他: 今日の移植 6(3) :313,1993[PRG - 01707]
- 40) 深尾 立 他: 移植 29(6) :614,1994[PRG - 02754]
- 41) 落合武徳 他: 移植 29(6) :650,1994[PRG - 02756]
- 42) 高橋公太 他: 移植 29(6) :682,1994[PRG - 02757]
- 43) 社内報告書(腎移植患者・使用成績調査等) (DIR080178)
- 44) 大島伸一 他: 移植 36(1) :20,2001[PRG - 10222]
- 45) Reichart, B. et al.:J. Heart Lung Transplant. 17(8) :775,1998[PRG - 07233]
- 46) Taylor, D. O. et al.:J. Heart Lung Transplant. 18(4) :336,1999[PRG - 07960]
- 47) Mentzer, R. M. Jr. et al.:Transplantation 65(1) :109,1998[PRG - 06237]
- 48) Pham, S. M. et al.:J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 111(4) :764,1996[PRG - 03803]
- *49) 社内報告書(心移植患者・使用成績調査等) (DIR120159)
- 50) Keenan, R. J. et al.:Ann. Thorac. Surg. 60(3) :580,1995[PRG - 03344]
- 51) Reichenspurner, H. et al.:Transplantation 68(1) :67,1999[PRG - 08173]
- *52) 社内報告書(肺移植患者・特定使用成績調査) (DIR120160)
- 53) Gruessner, R. W. G.:Clin. Transplant. 11(4) :299,1997[PRG - 05540]
- 54) Corry, R. J. et al.:Transplant. Proc. 30(2) :521,1998[PRG - 06437]
- *55) 社内報告書(脾移植患者・特定使用成績調査) (DIR120161)
- 56) Atkison, P. et al.:Pediatr. Transplant. 1(2) :111,1997[PRG - 08067]
- 57) 古川博之 他: 今日の移植 10(4) :527,1997[PRG - 05378]
- 58) Kareem, M. A. et al.:Ann. Surg. 250(4) :567,2009[PRG - 25785]
- 59) 社内報告書(全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験) (DIR090168)
- 60) 社内報告書(重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験) (DIR090170)
- 61) 社内報告書(重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験) (DIR090171)
- 62) Kondo, H. et al.:J. Rheumatol. 31(2) :243,2004[PRG - 15720]
- 63) 社内報告書(関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験) (DIR050004)
- 64) 社内報告書(関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験) (DIR050005)
- 65) Kawai, S. et al.:Rheumatology 45(4) :441,2006[PRG - 19478]
- 66) 社内報告書(ループス腎炎患者・第Ⅲ相比較試験) (DIR070004)
- 67) 社内報告書(潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験) (DIR090105)
- 68) 社内報告書(潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相非盲検試験) (DIR090106)
- **69) 社内報告書(多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験) (DIR130022)
- 70) Kino, T. et al.:J. Antibiot. 40(9) :1256,1987[PRG - 00003]
- 71) Sakuma, S. et al.:Br. J. Pharmacol. 130(7) :1655,2000[PRG - 09368]
- 72) Sakuma, S. et al.:Int. Immunopharmacol. 1(4) :749,2001[PRG - 10660]
- 73) Monden, M. et al.:Transplant. Proc. 22(1) Suppl.1:66,1990[PRG - 00207]
- 74) Todo, S. et al.:Transplant. Proc. 19(5) Suppl.6:64,1987[PRG - 00039]
- 75) 稲垣和郎: 広島大学医学雑誌 36(1) :81,1988[PRG - 00110]
- 76) 岡村直孝: 移植 26(5) :436,1991[PRG - 00678]
- 77) Mazzaferro, V. et al.:Transplant. Proc. 22(1) Suppl.1:93,1990[PRG - 00216]
- 78) Loreal, O. et al.:Transplant. Proc. 23(6) :2825,1991[PRG - 00715]
- 79) 佐久間庄三 他: 社内報告書(マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用) (DIR940004)
- 80) Markus, P. M. et al.:Surgery 110(2) :357,1991[PRG - 00582]
- 81) Todo, S. et al.:Surgery 106(2) :444,1989[PRG - 00091]
- 82) Ochiai, T. et al.:Transplant. Proc. 19(5) Suppl.6:53,1987[PRG - 00035]
- 83) 江 宏思 他: 社内報告書(ラット腎移植モデル・薬理作用) (DIR960009)
- 84) Ochiai, T. et al.:Transplantation 44(6) :734,1987[PRG - 00050]
- 85) 和田洋巳 他: 今日の移植 5(4) :387,1992[PRG - 01270]
- 86) 剣持 敬 他: 日本外科学会雑誌 93(6) :626,1992[PRG - 01169]
- 87) Sakuma, S. et al.:Inflamm. Res. 50(10) :509,2001[PRG - 11482]
- 88) Magari, K. et al.:Inflamm. Res. 52(12) :524,2003[PRG -

15696]

89) Magari, K. et al.:J. Rheumatol. 30(10) :2193,2003[PRG - 15312]

90) 平山良孝 他：社内報告書(マウス腎炎モデル・薬理作用) (DIR060209)

91) 平山良孝 他：社内報告書(マウス腎炎モデル・薬理作用) (DIR060210)

92) 岡田要平 他：社内報告書(IL10 欠損マウス・薬理作用) (DIR090125)

93) 岡田要平 他：社内報告書(IL10 欠損マウス・薬理作用) (DIR090123)

**94) Fujiki M, et al : Role of T Cells in Bronchoalveolar Space in the Development of Interstitial Pneumonia Induced by Superantigen in Autoimmune-Prone Mice. Am J Respir Cell Mol Biol, 21, 675 (1999)

**95) Koshika T, et al : Pretreatment with FK506 Improves Survival Rate and Gas Exchange in Canine Model of Acute Lung Injury. Am J Respir Crit Care Med, 163, 79 (2001)

**96) Koshika T, et al : Tacrolimus (FK506) has protective actions against murine bleomycin-induced acute lung injuries. Eur J Pharmacol, 515, 169 (2005)

97) Yoshikawa, H. et al.:J. Autoimmun. 10(1) :11,1997[PRG - 04959]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

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5番1号

☎0120 - 189 - 371

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

1.8.2 効能・効果（案）、用法・用量（案）及びその設定根拠

今回申請した品目は、プログラフカプセル 0.5 mg, 1 mg の 2 品目である。

1.8.2.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

今回の申請により改訂する部分を下線で表示した。

効能・効果（案）

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）
7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

_____：今回変更する箇所

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

_____：今回変更する箇所

用法・用量（案）**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 0.15 mg/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 0.15 mg/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 0.06 mg/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 0.15 mg/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 0.10 mg/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 0.03～0.15 mg/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 0.075～0.15 mg/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 0.05～0.15 mg/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 0.15 mg/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 0.15 mg/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 0.06 mg/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 0.06 mg/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 0.15 mg/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 20 ng/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 3 mg 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 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には 1.5 mg 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 3 mg 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 0.025 mg/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 10～15 ng/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 5～10 ng/mL とし投与量を調節する。

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.0375 mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を 5～10 ng/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。

_____：今回変更する箇所

〈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。（顆粒のカプセルに対する C_{max} 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08；「薬物動態」の項参照）
 - 2) 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 20 ng/mL 以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の 25%以上上昇した場合には、本剤の 25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。
- (4) 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるため注意すること。特に、臓器移植において 3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態

- 及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
- (5) 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。（「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
- (6) 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 10～20 ng/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 カ月間は 1 カ月に 1 回、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (8) 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始 4 週後まで 1 日 1.5 mg 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 3 mg 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 カ月間は 1 カ月に 1 回、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を 2 カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (10) 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、1 日あたりの投与量の上限を 0.3 mg/kg とし、特に次の点に注意して用量を調節すること。（「臨床成績」の項（第 III 相試験での用量調節法）参照）
- 1) 初回投与から 2 週間まで
- ・ 初回投与後 12 時間及び 24 時間の血中トラフ濃度に基づき、1 回目の用量調節を実施する。
 - ・ 1 回目の用量調節後少なくとも 2 日以上経過後に測定された 2 点の血中トラフ濃度に基づき、2 回目の用量調節を実施する。
 - ・ 2 回目の用量調節から 1.5 日以上経過後に測定された 1 点の血中トラフ濃度に基づき、2 週時（3 回目）の用量調節を実施する。
- 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、0.5 mg 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 カ月までの投与とすること。
- (16) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では、1 日あたりの投与量の上限を 0.3 mg/kg とし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。
- (17) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5 mg 刻みの投与量を決定すること。
- (18) 本剤を多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に投与する場合、投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）

_____：今回変更する箇所

1.8.2.2 効能・効果（案）及び用法・用量（案）の設定根拠

（1）効能・効果（案）及び用法・用量（案）の設定根拠

1) 臨床開発の背景

多発性筋炎（polymyositis；PM）・皮膚筋炎（dermatomyositis；DM）は膠原病の一つであり、四肢近位の骨格筋、体幹筋をおかす原因不明の慢性炎症性疾患として厚生労働省の「特定疾患治療研究」の対象になっている難病の一つである。2010年度の特定疾患医療受給者証交付件数は、「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」として42,233人¹であり、このうちPM・DMの占める割合は約4割と考えられることから、PM・DMの患者数は2010年で約16,900人と推定される。有病率は男女比1：2で女性に多く、若年から中年に発症することが多い希少疾病である。PM・DMの予後に影響する主な要因は、間質性肺炎、悪性腫瘍、そして感染症の合併である。なかでも間質性肺炎の合併頻度は高く、予後不良であることが知られている。PM・DM患者のうち間質性肺炎を合併する頻度は文献報告により若干異なるが、20～65%の患者で合併すると言われており²、この頻度に基づいて間質性肺炎を合併する患者数を算出すると、約3,400～11,000人と推測される。

PM・DMに合併する間質性肺炎は、他の間質性肺炎と同様、肺胞壁中やその周辺に炎症が生じ、炎症細胞の浸潤やコラーゲン等の増加により肺胞壁が肥厚する疾患である。このPM・DMに合併する間質性肺炎の2年生存率はそれぞれ87.1%、55.6%であり²、特にDMの中でも筋炎を伴わない、又は筋炎が非常に軽症であるclinically amyopathic DM（CADM）に合併する間質性肺炎では72%が急速進行性で特に予後不良とされており、5年生存率は約65%とされている³。

PM・DMに合併する間質性肺炎の治療は、副腎皮質ステロイド薬（以下、ステロイド）や免疫抑制剤による薬物治療が中心となっている。これらの薬剤のうち、「びまん性間質性肺炎（肺線維症）」を効能・効果に持つ薬剤はステロイドのみである。しかし、PM・DMに合併する間質性肺炎に対するステロイドの有用性は高くはない。また、ステロイド以外に確立された治療法がなく、加えて本疾患が不可逆的に進行し致死的であるとの背景から、ステロイドの有用性を検証するプラセボ対照の比較試験は、現在まで行われておらず、その有効性は必ずしも明らかではない。実際、患者の約50%はステロイドに抵抗性を示し、そのような症例では不可逆性肺障害の進行や副作用としての感染症合併等により、短期死亡率が極めて高く予後不良である。このように、本疾患は生命予後に多大な影響を及ぼす難治性病態であるが、唯一効能・効果を持つ薬剤であるステロイドに約50%の患者が抵抗性を示すことから、効果的な新たな治療法が必要とされている。

PM・DMに合併する間質性肺炎の発症機序はまだ十分に解明されていないが、免疫異常、遺伝的素因、ウイルス感染、薬剤、環境などの多様な要因が考えられている。近年、病変部位である肺胞・間質に多数浸潤している活性化T細胞が病態に強く関与していることを示唆するデータが国内外より報告されており^{4,5,6,7}、T細胞を特異的に抑制する免疫抑制剤が注目されている。

これらの報告により、臨床の現場では、1990年前後よりステロイド抵抗性の症例に対してシクロスポリンやシクロホスファミドなどの免疫抑制剤が適応外で使用され始めた。ステロイド単独治療と比較すると、ステロイドによる治療開始後早期に免疫抑制剤を追加、又は治療開始時から

ステロイドと免疫抑制剤を併用した場合には、短期死亡率が改善することを示唆するデータが報告されている^{2,8,9,10}。

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。T 細胞による IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ , TNF- α などの抗体産生や炎症誘導に関与するサイトカインの産生を強力に抑制すること、及び T 細胞依存性の抗体産生を抑制することが知られている^{11,12,13,14}。また、この抗体産生や炎症誘導に関与するサイトカイン産生を強力に抑制することによる抗炎症作用と抗アポトーシス作用が急性肺傷害モデルやスーパー抗原誘発間質性肺炎モデルにおいて有効であることが報告されている^{15,16}。タクロリムスの動物モデルにおける主たる作用点は T 細胞であると考えられることから、T 細胞からのサイトカイン産生を抑制し、間質性肺炎の進行を抑制すると考えられる。

2) 医師主導治験の治験デザイン

本疾患は患者数が 1 万人前後と推定される希少疾患であるため、大規模な臨床試験の実施は難しく、高い医療ニーズがありながらも、今まで免疫抑制剤の本疾患に対する開発は実施されてこなかった。このような背景のもと、本剤の臨床試験は、社団法人日本医師会を実施主体とする厚生労働科学研究費補助金による「治験推進研究事業」の一環である医師主導治験として第 II/III 相臨床試験が東京医科歯科大学の宮坂らを中心に実施された。本申請においては、この医師主導治験を申請パッケージの主軸と位置付けている。

医師主導治験では、初発例、再発例に関わらず、PM・DM に間質性肺炎を合併した患者を対象とし、タクロリムスとステロイドの併用療法の有効性・安全性を検証することを目的に、タクロリムスとステロイドの併用投与群のみによるオープン試験として実施された。本来であれば、既存治療群を対照とした無作為割り付け比較試験において治験薬の優越性を評価し、相対的な有効性及び安全性を検出することが理想である。しかし、本疾患患者の約 50%以上が既存治療法であるステロイドに対して抵抗性を示し、短期死亡率が極めて高く予後不良であるため、ステロイド単独治療群と比較を行う試験デザインは医学倫理的に適切ではないと考えられた。そのため、本試験は比較対照群を設けないオープン試験として実施された。

一方、20 年 月に実施された 相談（P ）において、機構より「 ことを勧める。」との助言を得た。この助言を踏まえ、本疾患におけるタクロリムスとステロイドの併用治療の治療的位置付けを検討することを目的に、ステロイド単独による初期治療が行われた症例のデータを収集する Historical control 群を設定することとした。

本試験での本剤の用法・用量を設定するにあたり、以下の 3 点を主な設定根拠とした。①PM・DM に合併する間質性肺炎に対するピッツバーグ大学¹⁷及び東京医科歯科大学^{18,19}での臨床研究では、タクロリムスの初回投与量として 0.075 mg/kg を 1 日 2 回に分けて投与開始し、その後は全血中トラフ濃度でそれぞれ 5～20 ng/mL, 5～10 ng/mL の範囲で、臨床反応及び忍容性に基づき調

節され、有効性が確認されている。②タクロリムスは移植領域でのデータの集積から、20 ng/mL以上の血中濃度が持続すると腎機能障害等の特異的な有害事象の発現頻度が増加することが確認されている。③タクロリムスの有効性は、代表的な自己免疫疾患である関節リウマチでは3～5 mg/日、重症筋無力症では3 mg/日で確認されており、自己免疫疾患における本剤の有効投与量は0.05～0.08 mg/kg/日程度（60 kg 換算）であると考えられた。

以上を踏まえ、本試験での初期投与量として、0.075 mg/kg を1日2回に分けて投与することとし、その後は定期的に全血中トラフ濃度の測定を行い臨床反応・忍容性に応じて最大投与量0.3 mg/kg/日、全血中トラフ濃度5～10 ng/mLの範囲で投与量調節を可能とした。

また、PM・DMに合併する間質性肺炎の治療における短期の生命予後は治療開始後12カ月以内にほぼ判明していることから、有効性評価の判定時期は投与開始後12カ月（52週間）とし、本疾患の治療最終目標が短期死亡率を減少させることであることを踏まえ、主要評価項目は本剤投与52週後における「Overall survival」とした。副次評価項目として、以下の8項目を設定した。

- ① Progression-free survival
- ② Overall survival に関するサブグループ解析による治療効果予測因子の解析
- ③ 呼吸機能検査値及び動脈血ガス分析値の変動
- ④ 呼吸症状の変化
- ⑤ ADL 及び QOL 指標の変動
- ⑥ 胸部 CT 所見の変化
- ⑦ ステロイド用量
- ⑧ 血清 KL-6 値及び SP-D 値

3) 医師主導治験の成績

以下に本試験の結果を示す。タクロリムスとステロイドの併用治療群（パート A）として、26例が登録され、そのうち25例に治験薬が投与された。また、Historical control 群（パート B/B'）として、合計16例が集積された。当初の計画では、両群の比較にはマッチング手法に基づく統計処理を要するため、Historical control 群の最低目標症例数はパート A の2倍以上を目安としたが、実際にはその例数を大幅に下回ったため、統計学的手法を用いてもパート A とパート B 及び B' との比較は不可能であると判断した。

有効性の主要評価項目である Overall survival は、パート A で88.0%（52週時点で25例中22例生存）であり、副次評価項目の Progression-free survival（投与52週後の無増悪生存率）は、76.4%（52週時点で25例中20例が無増悪）であった。その他の副次評価項目については、自覚症状や各種検査のほとんどの項目で投与開始前に比べ数値の改善が認められた。また、併用しているステロイドの用量（中央値）は、治療開始時には0.9381 mg/kg/日（25例）であったが、52週後には0.1869 mg/kg/日（17例）まで減量が可能であった。Overall survival について文献上参考としうる

臨床治療データと比較すると、この生存率（88.0%）はステロイドと免疫抑制剤の併用による治療データと同程度であり^{2,8,9,10}、またステロイド単独治療データより優るものであると考えられた²⁰。

以上のように、医師主導治験において PM・DM に合併する間質性肺炎患者に対する本剤とステロイドの併用治療の有効性を評価した結果、既存療法であるステロイド単独治療と比較して、生命予後をより改善することが確認された。

安全性については、パート A の本剤投与例 25 例全例（100.0%）に 475 件の有害事象がみられ、副作用は 25 例全例（100.0%）に 357 件みられた。

発現率の高い有害事象は、血中免疫グロブリン G 減少（44.0%）、間質性肺疾患、便秘（各 36.0%）、白血球数増加（32.0%）、糖尿病、脂質異常症、振戦、C-反応性蛋白増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 28.0%）、鼻咽頭炎、耐糖能障害、高血圧、下痢、血中尿素増加、血小板数減少（各 24.0%）、クッシング様、不眠症、口内炎、好中球数増加（各 20.0%）であった。また、発現率の高い副作用は、血中免疫グロブリン G 減少（40.0%）、便秘（32.0%）、糖尿病、脂質異常症、振戦、間質性肺疾患（各 28.0%）、鼻咽頭炎、耐糖能障害、高血圧、C-反応性蛋白増加（各 24.0%）、不眠症、下痢、口内炎、血中尿素増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血小板数減少（各 20.0%）であった。

これらの発現率の高い有害事象及び副作用の多くについては、これまでに本剤の移植領域や自己免疫疾患で行った製造販売後調査での検討結果と比較しても、安全性に関して新たな対応を要する事象は認められなかった。その他には、原疾患の変動に伴うものや、本剤又はステロイドの薬理作用によると考えられる事象も認められた。

パート A における死亡例は 4 例であり、4 例中 3 例は投与後 52 週までの死亡、1 例は治験終了後の有害事象追跡調査中の死亡であった。死亡理由は、肝硬変が 1 例、間質性肺疾患が 2 例、間質性肺疾患及びサイトメガロウイルス性肺炎が 1 例であった。このうち、間質性肺疾患の 1 例は、本剤 52 週投与終了後、約 3 カ月経過して死亡した。死亡に至った有害事象と本剤との因果関係は、いずれも「どちらともいえない」又は「おそらくあり」であり、本剤との関連性は否定されなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は 8 例に発現した。その詳細は、間質性肺疾患が 3 例、血小板減少症、腹水、急性呼吸不全、白内障、ノカルジア症、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、気縦隔症、帯状疱疹が各 1 例（複数の事象が同一例で発現）であった。これらの重篤な有害事象と本剤との因果関係は、「なし」と判定された間質性肺疾患及び気縦隔症の各 1 例を除き、いずれも「どちらともいえない」又は「おそらくあり」であり、本剤との関連性は否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象の転帰は、すべて回復又は軽快であった。

なお、本試験では、原疾患である間質性肺炎の増悪（MedDRA/J 基本語：間質性肺疾患）が 36.0%（9/25 例）と高い頻度でみられているが、これは、本剤による薬剤性肺障害であるか、本剤の効果が不十分なために間質性肺炎が増悪したものか、あるいは弱毒菌感染により間質性肺炎が誘発

あるいは増悪したものか、その発現の原因を問わず、すべてを有害事象として報告対象にしているためと考えられる。また、その発現原因を病態から鑑別するのは困難であると考えられ、本剤との因果関係を否定するのは難しいことから、9例中7例が副作用と判定されていると考えられる。

医師主導治験では、本剤の投与量は全血中トラフ濃度を参考に調整する設定としていることから、本試験での最長 52 週の投与期間における全血中トラフ濃度の推移を検討した。

本剤が投与されたパートAでのタクロリムス全血中トラフ濃度（平均値±標準偏差）は、投与 3 日後の時点で 5.7180 ± 3.4746 ng/mL と、平均値は目標トラフ濃度である 5～10 ng/mL の範囲にあり、その後は 52 週後まで 5～10 ng/mL の範囲にあった。なお、投与 4 週後までは 10 ng/mL を超える症例が他の時期に比べて多くみられたものの、用量調節の結果、多くの症例で 5～10 ng/mL の範囲に収まった。この結果より、本試験で設定した用量調節方法により、目的とする全血中トラフ濃度が得られたと考えられた。

また、全血中トラフ濃度と有効性との関係について検討するため、全例、死亡例及び増悪例の平均全血中トラフ濃度（試験期間中に測定した全血中トラフ濃度の症例ごとの平均値）とともに、死亡例及び増悪例を除いた症例の平均全血中トラフ濃度の分布を図 1.8-1 に示した。

主要評価項目の Overall survival に関して、死亡例 3 例（被験者識別コード：01-A-03, 04-A-01, 10-A-02, 以下同様）の平均全血中トラフ濃度をみると、それぞれ 7.6167 ng/mL, 5.6429 ng/mL, 5.7750 ng/mL であった。また、副次評価項目の Progression-free survival に関して、死亡例を除く増悪例 3 例（02-A-03, 03-A-01, 07-A-01）の平均全血中トラフ濃度はそれぞれ 6.1563 ng/mL, 6.7821 ng/mL, 3.3000 ng/mL であった。なお、増悪例の 1 例（07-A-01）は 5 日間のみで投与中止しているため平均全血中トラフ濃度は 3.3000 ng/mL と低かった。

一方、死亡例及び増悪例の 6 例以外の 19 例では、平均全血中トラフ濃度は 2.5238～11.4000 ng/mL（中央値 6.2875 ng/mL）の範囲にあった。これらの症例と死亡例及び増悪例の平均全血中トラフ濃度を比べても、死亡例及び増悪例で平均全血中トラフ濃度が明らかに低い又は高いという一定の傾向はなかった。

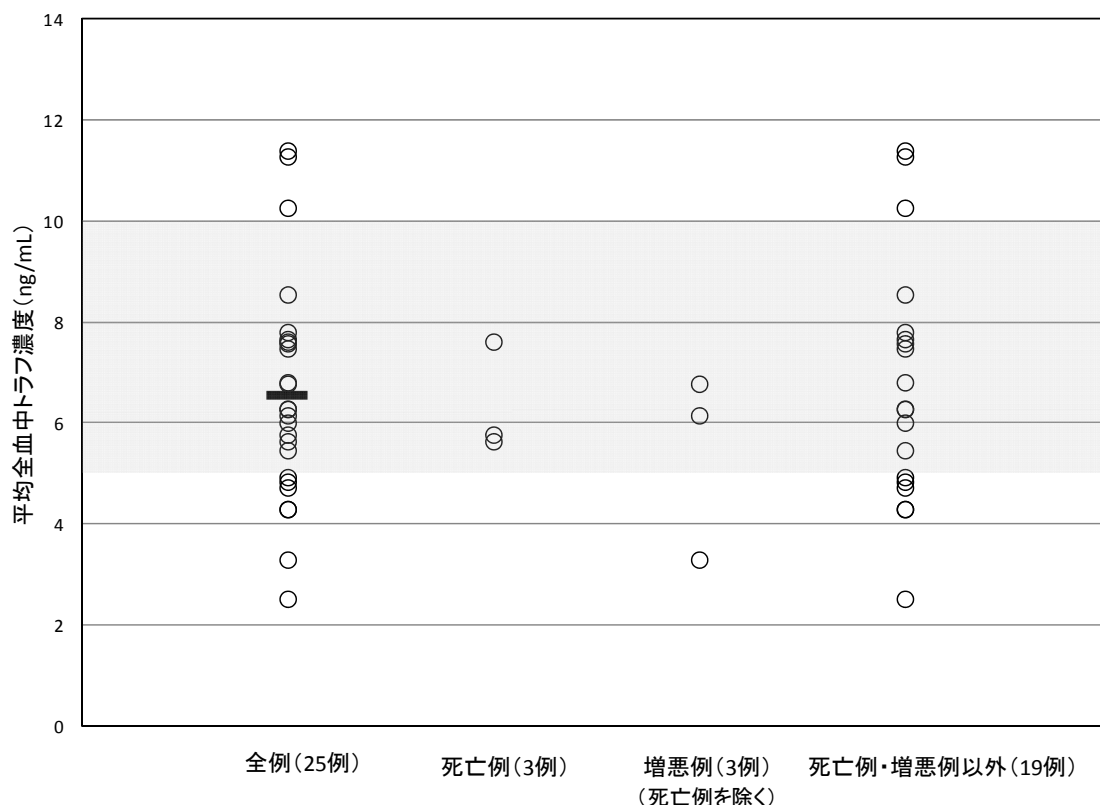


図 1.8-1 タクロリムス平均全血中トラフ濃度の分布

網掛け：目標トラフ濃度（5～10 ng/mL）

全例（25例）の列にある横棒は25例の平均値を示す。

Source：医師主導治験総括報告書 付録 16.2.5-2, 表 11.4-15

以上、PM・DMに合併する間質性肺炎患者への本剤の適応拡大を目指し、医師主導治験が実施された結果、本剤のステロイドとの併用治療の結果は、これまでに報告された臨床研究でのステロイドと免疫抑制剤との併用治療の結果と同程度であり、また、ステロイド単独治療よりも優るものであったことから、PM・DMに合併する間質性肺炎患者における本剤の臨床的有効性が示されたと考える。また、医師主導治験で得られた安全性情報は、これまでに本剤の移植領域や自己免疫疾患で行った製造販売後調査での検討結果と比べて、安全性に関して新たな対応を要する事象は認められなかった。

以上より、申請効能・効果は「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」とし、申請用法・用量は「通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.0375 mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を5～10 ng/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。」と設定した。

（2）効能・効果（案）に関連する使用上の注意の設定根拠

今回申請した効能・効果である多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に限定された使用上の注意は設定していない。

（3）用法・用量（案）に関連する使用上の注意の設定根拠

タクロリムスは移植領域でのデータの集積から、20 ng/mL 以上の血中濃度が持続すると腎機能障害等の特異的な有害事象の発現頻度が増加することが確認されている。そのため、副作用の発現を防ぐことを目的として、1 日あたりの投与量の上限を 0.3 mg/kg と設定した。また、本剤による有効で安全な治療を行うためには、全血中トラフ濃度での調整が重要となるため、本剤投与後に測定された全血中トラフ濃度に基づき、投与量調整をすることとした。

また、本申請の対象となる剤型はカプセル剤のみであり、0.5mg 刻みで用量調節が行われることから、その旨を記載した。

加えて、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者を対象とした医師主導治験では、本剤投与開始時よりステロイド剤が併用されており、症状の安定に伴い、ステロイド用量が減量される傾向がみられたため、その旨も併せて記載することとした。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

今回申請した品目は、プログラフカプセル 0.5 mg, 1 mg の 2 品目である。

1.8.3.1 使用上の注意（案）

今回改訂する部分を下線で表示した（【警告】、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」及び「7. 小児等への投与」の項）。

【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) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎における本剤の投与は、その治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。
- (6) 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）
- (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）

【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、クレアチニークリアランス、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（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
- (3) 高血糖、尿糖等の**膵機能障害**の発現頻度が高い（「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ケースが多いことから、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。
- (13) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者においては、本剤によりニューモシスティス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。

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 乾燥弱毒生麻疹ワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオーラル)	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から 24 時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されるとともに CYP3A4 誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。

カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン（アルダクトン A, アルマトール） 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（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン※ ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	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。
テラプレビル	テラプレビル 750 mg 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。	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、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。
飲食物 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	薬物代謝酵素 CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。

腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬（DMARD） メトトレキサート等	過度の免疫抑制が起こることがある。 （「重要な基本的注意」の項参照）	ともに免疫抑制作用を有する。
エブレネロン	血清カリウム値が上昇する可能性がある ので、血清カリウム値を定期的に観察する など十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

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

※※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある（機序不明）。

4. 副作用

○移植領域

承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した肝移植症例 808 例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例 236 例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例 482 例及び腎移植症例 1,978 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった（表 1 及び表 2）。腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及び BUN 上昇の多くは本剤投与 4 週間以内に出現した（表 3）。

（肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知：2008 年 12 月）

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

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

（心移植・肺移植・脾移植再審査結果通知：2012 年 6 月）

○重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、本剤を投与した重症筋無力症患者 100 例（カプセル 100 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎 33.0% (33/100)、白血球増多 13.0% (13/100)、

高血糖 10.0% (10/100), 下痢 9.0% (9/100), 尿糖 7.0% (7/100), リンパ球減少 6.0% (6/100) であった。

市販後の調査において、本剤を投与した全身型重症筋無力症患者 841 例での主な副作用・臨床検査値異常は、高血糖 8.7% (73/841), 白血球増多 5.8% (49/841), リンパ球減少 5.1% (43/841), 高コレステロール血症 2.5% (21/841), 下痢 2.5% (21/841) であった。

(再審査結果通知：2012 年 6 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 HbA1c 上昇 6.6% (33/498), 血糖上昇 4.4% (22/495) 等の耐糖能異常 8.9% (45/505) であった。

(効能・効果追加時：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_2 ミクログロブリン増加 27.3% (12/44), 尿中 NAG 増加 22.2% (14/63), 鼻咽頭炎 15.4% (10/65), 高尿酸血症 14.1% (9/64), 白血球増多 14.1% (9/64), クレアチニン上昇 12.5% (8/64), 下痢 12.3% (8/65), 血圧上昇 10.8% (7/65), 高血糖 10.9% (7/64) であった。

(効能・効果追加時：2007 年 1 月)

○潰瘍性大腸炎

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

(効能・効果追加時：2009 年 7 月)

○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

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

(効能・効果追加時：20●●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（0.1～5%未満），ネフローゼ症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので，頻回に臨床検査（クレアチニン，BUN，クレアチニークリアランス，尿蛋白，尿中NAG，尿中 β_2 ミクログロブリン等）を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2) **心不全，不整脈，心筋梗塞，狭心症，心膜液貯留，心筋障害**：心筋障害（ST-T変化，心機能低下，心内腔拡大，壁肥厚等），心不全，心室性あるいは上室性の不整脈，心筋梗塞，狭心症，心膜液貯留（各0.1～5%未満）があらわれることがあるので，使用に際しては心電図，心エコー，胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し，異常が認められた場合には，減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) **可逆性後白質脳症症候群，高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：可逆性後白質脳症症候群，高血圧性脳症等の中枢神経系障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので，全身痙攣，意識障害，錯乱，言語障害，視覚障害，麻痺等の症状があらわれた場合には，神経学的検査やCT，MRIによる画像診断を行うとともに，本剤を減量又は中止し，血圧のコントロール，抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。
- 4) **脳血管障害**：脳梗塞，脳出血等の脳血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，神経学的検査やCT，MRIによる画像診断を行うとともに，減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5) **血栓性微小血管障害**：溶血性尿毒症症候群，血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 6) **汎血球減少症，血小板減少性紫斑病，無顆粒球症，溶血性貧血，赤芽球癆**：汎血球減少症，血小板減少性紫斑病（各0.1～5%未満），無顆粒球症，溶血性貧血，赤芽球癆（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) **イレウス**：イレウス（0.1～5%未満）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 8) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**：皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 9) **呼吸困難**：呼吸困難，急性呼吸窮迫症候群（各0.1～5%未満）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量・休薬等の適切な処置を行うこと。全身型重症筋無力症ではクリーゼ（0.1～5%未満^{注1）}）を起こすことがあるので，使用に際しては患者の状態をよく観察し，このような症状があらわれた場合には，人工呼吸等の適切な処置を行うこと。

- 10) **間質性肺炎**：関節リウマチ患者では、間質性肺炎（頻度不明^{注2)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11) **感染症**：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症（15%以上）が発現又は増悪することがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 12) **進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、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（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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（0.1～5%未満）（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 15) **脾炎**：脾炎（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 16) **糖尿病、高血糖**：糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5%未満）、高血糖（15%以上）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 17) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

注 1) 発現頻度は本剤の全身型重症筋無力症での市販後の調査結果に基づいている。

注 2) 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。

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
腎臓	腎障害（BUN 上昇，クレアチニン上昇，クレアチニンクリアランス低下，尿蛋白）（23.1%）	尿量減少，血尿，多尿	頻尿，残尿感
代謝異常	高カリウム血症，高尿酸血症，低マグネシウム血症，CK（CPK）上昇 ^{注）}	アシドーシス，高コレステロール血症，高リン酸血症，低リン酸血症，高クロール血症，高カルシウム血症，低カルシウム血症，低蛋白血症，低ナトリウム血症，低カリウム血症，高トリグリセリド血症，尿糖	
循環器	血圧上昇	浮腫，頻脈，動悸，心電図異常，血圧低下	徐脈
精神神経系	振戦，運動失調 ^{注）} ，幻覚 ^{注）}	しびれ，不眠，失見当識，せん妄，不安，頭痛，感覚異常	めまい，眼振，外転神経麻痺，四肢硬直，傾眠，意識混濁，うつ病，興奮
消化器	胸やけ ^{注）} ，消化管出血 ^{注）}	腸管運動障害，食欲不振，下痢，腹痛，胃潰瘍，十二指腸潰瘍，大腸炎，口内炎，悪心，嘔吐，腹部膨満感	下血
膵臓		アミラーゼ上昇	
肝臓	肝機能異常（AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇，ALP 上昇，LDH 上昇，γ-GTP 上昇）		
血液	好中球減少 ^{注）}	貧血，血小板増多，血小板減少，白血球増多，白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹，紅斑，そう痒，脱毛	
その他	疼痛 ^{注）} ，発赤 ^{注）} ，眼痛 ^{注）} ，多汗 ^{注）} ，口渇 ^{注）} ，冷感 ^{注）}	胸水，腹水，喘息，発熱，全身倦怠感，体重減少，ほてり，月経過多	咽喉頭異和感，筋肉痛，関節痛，味覚異常

発現頻度は本剤の肝移植，骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。

注）頻度不明

表 1 主な副作用（移植領域）

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

※臨床検査値異常として集計

表 2 主な臨床検査値の異常（移植領域）

項目	発現率（%）			悪化の程度 〔中央値(min～max)〕	処置（タクロリムス）				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
クレアチニン クリアランス低下	1/1	25/40 (62.5)	—※	33.5 mL/分 (6.0～56.1)	4	3	3	9	7
BUN 上昇	8/39 (20.5)	93/190 (48.9)	0/19※※	41 mg/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※※	1.8 mg/dL (0.9～5.5)	26	19	20	22	12
高血糖	2/37 (5.4)	49/173 (28.3)	0/18※※	285 mg/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)	5.8 mEq/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)	9.9 mg/dL (7.0～26.0)	1	1	7	50	11

※副作用として一括集計

※※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表 3 腎機能検査異常値出現時期（移植領域）

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

・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。
 ・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

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。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。

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，小腸移植，重症筋無力症，関節リウマチ，ループス腎炎，潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等に対する安全性は確立していない。（心移植，肺移植，膵移植，小腸移植及び重症筋無力症では使用経験が少なく，関節リウマチ，ループス腎炎，潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では使用経験がない。）

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 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) 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（1.0～3.0 mg/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。

1.8.3.2 使用上の注意（案）の設定の根拠

警告

(5) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎における本剤の投与は、その治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

_____：今回変更する箇所

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎は、多発性筋炎・皮膚筋炎患者に高頻度で合併し、予後が悪く、急性進行性のものが多いことで知られている疾患である。そのため、発症初期から適切な治療法を選択することが、患者の生命予後に大きく影響する。

このような背景がある中で、本剤の適正使用をより確たるものとする具体的方策として、本剤の使用を多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の治療に精通した医師に限定することとした。

2. 重要な基本的注意

(13) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者においては、本剤によりニューモシスティス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎は致死的な疾患であり、また、本疾患の患者では、本剤投与を行う際に、ニューモシスティス肺炎発現リスクが高まるおそれがあることから、適切な予防措置を考慮することを記載することとした。

4. 副作用

○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

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

（効能・効果追加時：20●●年●月）

_____：今回変更する箇所

国内で実施された医師主導治験で得られた副作用・臨床検査値異常をグループ化し、発現頻度が高かったものから順に 10 症状程度を記載することとし、発現症例数 7 例以上（28%以上）の 10 症状を記載した。

グループ化した副作用の内訳は、以下のとおりである。

「脂質異常症」（高脂血症，高コレステロール血症，血中コレステロール増加，血中トリグリセリド増加，低比重リポ蛋白増加を含む），「血中免疫グロブリン減少」（血中免疫グロブリン G 減少，免疫グロブリン減少，低 γ グロブリン血症を含む），「高血糖」（耐糖能障害，耐糖能低下，グリコヘモグロビン増加を含む），「肝機能障害」（肝障害，肝酵素上昇， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加を含む），「糖尿病」（2 型糖尿病を含む），「血圧上昇」（高血圧を含む），「腎障害」（腎機能障害，血中尿素増加，血中クレアチニン増加，尿中蛋白陽性を含む）。

7. 小児等への投与

- (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，潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等に対する安全性は確立していない。（心移植，肺移植，脾移植，小腸移植及び重症筋無力症では使用経験が少なく，関節リウマチ，ループス腎炎，潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では使用経験がない。）

_____：今回変更する箇所

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の医師主導治験では，対象患者を 16 歳以上としており，臨床試験での小児に対する使用経験はない。小児に対する安全性は確立されていないことから，その旨を反映した。

1.8.4 参考文献

1. 難病情報センター ホームページ (<http://www.nanbyou.or.jp>)
2. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, Enomoto N, Ide K, Toyoshima M, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2005;32(1):58-64.
3. 宮坂信之, 編. 厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）膠原病の生命予後規定因子である肺合併症の診断及び治療法の再評価と新規開発に関する研究「膠原病における肺合併症に対する診療マニュアル」 2010 年 3 月.
4. Sauty A, Rochat T, Schoch OD, Hamacher J, Kurt AM, Dayer JM, et al. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. *Eur Respir J*. 1997;10(12):2907-12.
5. Kurasawa K, Nawata Y, Takabayashi K, Kumano K, Kita Y, Takiguchi Y, et al. Activation of pulmonary T cells in corticosteroid-resistant and -sensitive interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis. *Clin Exp Immunol*. 2002;129(3):541-8.
6. Yamadori I, Fujita J, Kajitani H, Bandoh S, Tokuda M, Ohtsuki Y, et al. Lymphocyte subsets in lung tissues of interstitial pneumonia associated with untreated polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatol Int*. 2001;21(3):89-93.
7. Kourakata H, Takada T, Suzuki E, Enomoto K, Saito I, Taguchi Y, et al. Flowcytometric analysis of bronchoalveolar lavage fluid cells in polymyositis/dermatomyositis with interstitial pneumonia. *Respirology*. 1999;4(3):223-8.
8. Nagasaka K, Harigai M, Tateishi M, Hara M, Yoshizawa Y, Koike T et al. Efficacy of combination treatment with cyclosporin A and corticosteroids for acute interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis. *Mod Rheumatol*. 2003;13(3):231-8.
9. Takada K, Kishi J, Miyasaka N. Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis/polymyositis: a retrospective study. *Mod Rheumatol*. 2007;17(2):123-30.
10. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, Kagitani M, Shoda T, Hata A, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2008;35(2):254-9.
11. Sakuma S, Kato Y, Nishigaki F, Sasakawa T, Magari K, Miyata S, et al. FK506 potently inhibits T cell activation induced TNF- α and IL-1 β production in vitro by human peripheral blood mononuclear cells. *Br J Pharmacol*. 2000;130(7):1655-63.
12. Sakuma S, Higashi Y, Sato N, Sasakawa T, Sengoku T, Ohkubo Y, et al. Tacrolimus suppressed the production of cytokines involved in atopic dermatitis by direct stimulation of human PBMC system. *Int Immunopharmacol*. 2001;1(6):1219-26.
13. Suzuki N, Sakane T, Tsunematsu T. Effects of a novel immunosuppressive agent, FK506, on human B cell activation. *Clin Exp Immunol*. 1990;79(2):240-5.
14. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a streptomyces. *J Antibiot*. 1987;40(9):1249-55.

15. Fujiki M, Shinbori T, Suga M, Miyakawa H, Ando M. Role of T cells in bronchoalveolar space in the development of interstitial pneumonia induced by superantigen in autoimmune-prone mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;21(6):675-83.
16. Koshika T, Ishizaka A, Nagatomi I, Sudo Y, Hasegawa N, Goto T. Pretreatment with FK506 improves survival rate and gas exchange in canine model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):79-84.
17. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2439-46.
18. Ochi S, Nanki T, Takada K, Suzuki F, Komano Y, Kubota T, et al. Favorable outcomes with tacrolimus in two patients with refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5):707-10.
19. Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. *Autoimmunity*. 2005;38(5):383-92.
20. Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, Miike S, Watanabe N, Hiraguri M et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J Rheumatol*. 1999;26(7):1527-33.

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 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：

(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

1.9.2 INN

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

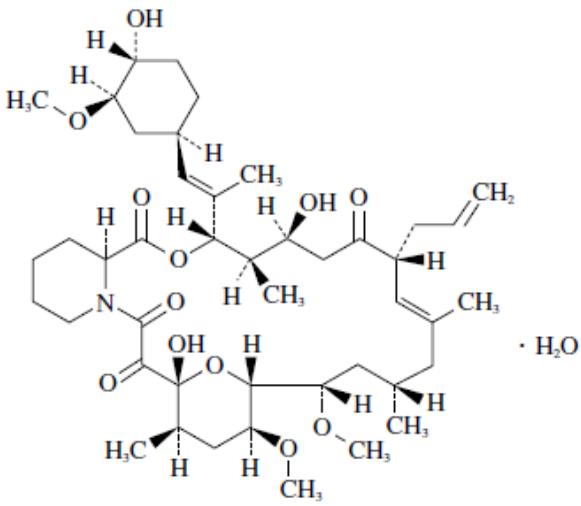
WHO Drug Information, Vol. 6, No. 3, 1992, r-INN List 32 に記載

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

変更

化学名・別名																							
構造式																							
効能・効果	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎																						
用法・用量	通常，成人には，初期にはタクロリムスとして 1 回 0.0375 mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後，目標血中トラフ濃度を 5～10 ng/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。																						
劇薬等の指定																							
市販名及び有効成分・分量																							
毒性																							
副作用	[多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎] プログラフ経口 副作用（臨床検査値異常含む）発現率： (25/25=100%) <table> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr> <tr> <td>血中免疫グロブリン G 減少</td><td>10</td></tr> <tr> <td>便秘</td><td>8</td></tr> <tr> <td>間質性肺疾患</td><td>7</td></tr> <tr> <td>振戦</td><td>7</td></tr> <tr> <td>糖尿病</td><td>7</td></tr> <tr> <td>脂質異常症</td><td>7</td></tr> <tr> <td>高血圧</td><td>6</td></tr> <tr> <td>耐糖能障害</td><td>6</td></tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td><td>6</td></tr> <tr> <td>C-反応性蛋白増加</td><td>6 等</td></tr> </table>	副作用の種類	例数	血中免疫グロブリン G 減少	10	便秘	8	間質性肺疾患	7	振戦	7	糖尿病	7	脂質異常症	7	高血圧	6	耐糖能障害	6	鼻咽頭炎	6	C-反応性蛋白増加	6 等
副作用の種類	例数																						
血中免疫グロブリン G 減少	10																						
便秘	8																						
間質性肺疾患	7																						
振戦	7																						
糖尿病	7																						
脂質異常症	7																						
高血圧	6																						
耐糖能障害	6																						
鼻咽頭炎	6																						
C-反応性蛋白増加	6 等																						
会社																							

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-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルビル]-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 ^{4,9}]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 [プログラフカプセル 0.5 mg, 同 1 mg] 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植, 小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 重症筋無力症 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） [プログラフカプセル 5 mg] 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植, 小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 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） [プログラフ顆粒 0.2 mg, 同 1 mg] 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植, 小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 重症筋無力症 [プログラフ注射液 2 mg, 同 5 mg] 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植, 小腸移植

	2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 [タリムス点眼液 0.1%] 春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合） [グラセプターカプセル 0.5 mg, 同 1 mg, 同 5 mg] 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植, 小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
用法・用量	[アトピー性皮膚炎]（成人） 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 5 g までとする。 [アトピー性皮膚炎]（小児） 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 5 g までとするが, 年齢により適宜減量する。 [腎移植における拒絶反応の抑制] プログラフ注射剤：通常, タクロリムスとして 1 回 0.10 mg/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。 プログラフ経口剤：通常, 移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15 mg/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 0.15 mg/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 0.06 mg/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。 グラセプターカプセル：通常, 移植 2 日前よりタクロリムスとして 0.15～0.20 mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後, 症状に応じて適宜増減する。 [肝移植における拒絶反応の抑制] プログラフ注射剤：通常, タクロリムスとして 1 回 0.10 mg/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。 プログラフ経口剤：通常, 初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15 mg/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 0.10 mg/kg を標準とするが, 症状に応じて適宜増減する。 グラセプターカプセル：通常, 術後初期にはタクロリムスとして 0.10～0.15 mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後, 症状に応じて適宜増減する。 [心移植における拒絶反応の抑制] プログラフ注射剤：通常, タクロリムスとして 1 回 0.05 mg/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。 プログラフ経口剤：通常, 初期にはタクロリムスとして 1 回 0.03～0.15 mg/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 0.075～0.15 mg/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。

	〔肺移植における拒絶反応の抑制〕 プログラフ注射剤：通常、タクロリムスとして1回 0.05 mg/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。 プログラフ経口剤：通常、初期にはタクロリムスとして1回 0.05～0.15 mg/kg を1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。 〔膵移植における拒絶反応の抑制〕 プログラフ注射剤：通常、タクロリムスとして1回 0.10 mg/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。 プログラフ経口剤：通常、初期にはタクロリムスとして1回 0.15 mg/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。 〔小腸移植における拒絶反応の抑制〕 プログラフ注射剤：通常、タクロリムスとして1回 0.10 mg/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。 プログラフ経口剤：通常、初期にはタクロリムスとして1回 0.15 mg/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。 〔骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制〕 プログラフ注射剤：通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回 0.03 mg/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 0.10 mg/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。 プログラフ経口剤：通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回 0.06 mg/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 0.06 mg/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 0.15 mg/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。 〔プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、骨髄移植）：グラセプターカプセル〕 通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一1日用量を1日1回朝経口投与する。 プログラフ注射剤：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。 プログラフ経口剤：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
--	--

	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 20 ng/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。 グラセプターカプセル：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。なお、血中トラフ濃度が 20 ng/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】 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。 【関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）】 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 1.5 mg 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 まで増量できる。 【ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）】 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。 【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）】 通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.025 mg/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 10～15 ng/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 5～10 ng/mL とし投与量を調節する。 【春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）】 用時よく振り混ぜたのち、通常、1 回 1 滴を 1 日 2 回点眼する。					
劇薬等の指定	劇薬	原薬・製剤	指定	原体・製剤	処方箋	製剤
市販名及び有効成分・分量	原体：プログラフ 製剤：プロトピック軟膏 0.1%：100 g 中タクロリムスとして 0.1 g 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 0.03 g 含有 プログラフ注射液 2 mg：1 アンプル（0.4 mL）中タクロリムスとして 2 mg 含有 プログラフ注射液 5 mg：1 アンプル（1 mL）中タクロリムスとして 5 mg 含有 プログラフカプセル 0.5 mg：1 カプセル中タクロリムスとして 0.5 mg 含有 プログラフカプセル 1 mg：1 カプセル中タクロリムスとして 1 mg 含有 プログラフカプセル 5 mg：1 カプセル中タクロリムスとして 5 mg 含有 プログラフ顆粒 0.2 mg：1 包（0.1 g）中タクロリムスとして 0.2 mg 含有 プログラフ顆粒 1 mg：1 包（0.5 g）中タクロリムスとして 1 mg 含有 タリムス点眼液 0.1%：5 mL 中タクロリムスとして 5 mg 含有 グラセプターカプセル 0.5 mg：1 カプセル中タクロリムスとして 0.5 mg 含有 グラセプターカプセル 1 mg：1 カプセル中タクロリムスとして 1 mg 含有 グラセプターカプセル 5 mg：1 カプセル中タクロリムスとして 5 mg 含有					

毒性	急性	LD ₅₀ (mg/kg)		経口	静脈	経皮		経口	静脈
	ラット	♂	134	57	> 80	ヒヒ	♂	>250*	50
		♀	194	23.6	> 80		♀	>250*	50
	ラット(幼若)	♂	70						
		♀	32～100						
	*概略の致死量								
	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	体重増加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的変化		
		ヒ ヒ	13 週	経口	1, 3, 6, 9, 18, 36	1.0	体重減少, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的変化		
		ラット (幼若)	4 週	経口	0.32, 1.0, 3.2	0.32	腎臓及びリンパ系器官の組織学的変化		
		ラット	4 週	静脈	0.032, 0.1, 0.32, 1	0.032	体重増加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的変化		
		ヒ ヒ	4 週	静脈	0.5, 1, 2	< 0.5	体重減少, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的変化		
		ウサギ	4 週	静脈	0.1, 0.2, 0.4, 0.4 (休薬群)	< 0.1	体重減少, 心臓液貯留, 休薬で回復		
		ラット	4 週	経皮	2, 6, 20	2	体重増加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的変化		
		ブ タ	13 週	経皮	0.56, 1.7, 5.6, 17	1.7	尿中カリウム上昇		
		サ ル	13 週	点眼	0.011-0.014, 0.037-0.044, 0.165-0.196	0.165-0.196	なし		
		ラット (幼若)	4 週	点眼	0.03-0.12, 0.10-0.40, 0.30-1.20	0.10-0.40	胸腺髄質減少		
	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	体重増加抑制, 水晶体混濁, 腎臓及び脾臓の組織学的変化		
		ヒ ヒ	52 週	経口	1, 3.2, 10	1.0	体重増加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的変化		
		ラット	26 週	経皮	0.6, 2, 6, 10	0.6	体重増加抑制, 水晶体混濁, 腎・脾臓及びリンパ系器官の組織学的変化		

副作用	[アトピー性皮膚炎] (成人)				
	副作用発現率： 818/1230 例＝66.5%		臨床検査値異常発現率： 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		白血球増多2		
	皮膚の細菌感染症102		γ- 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： 220/356 例＝61.8%		臨床検査値異常発現率： 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		白血球増多1		
	皮膚の細菌感染症56		好酸球増多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>プログラフ注射</u>		<u>プログラフ経口</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
		悪心	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		
<u>グラセプターカプセル</u>					
副作用 (感染症) 発現率： 9/35＝25.7%		副作用 (感染症以外) 発現率： 3/35＝8.6%			
副作用の種類件数		副作用の種類件数			
鼻咽頭炎4		眼痛1			
発熱2		体位性めまい1			
上気道感染1		頭痛1			
尿路感染1					
細菌性胃腸炎1					
上気道の炎症1					

[肝移植における拒絶反応の抑制]									
		<u>プログラフ注射</u>			<u>プログラフ経口</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>プログラフ注射</u>			<u>プログラフ経口</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			
(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>プログラフ注射</u>	<u>プログラフ経口</u>		<u>プログラフ注射</u>	<u>プログラフ経口</u>			
		44/89=49.4%	73/116=62.9%		49/89=55.1%	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	悪心・嘔吐	18	血清クレアチニン上昇	26	BUN 上昇	46		
悪心・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		

グラセプターカプセル					
副作用（感染症） 発現率： 16/20=80.0%		副作用（感染症以外） 発現率： 14/20=70.0%		臨床検査値異常発現率： 19/20=95.0%	
副作用の種類	件数	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数
発熱	9	発熱	4	β ₂ ミクログロブリン増加	13
サイトメガロウイルス感染	5	感覚減退	4	血中尿素増加	9
サイトメガロウイルス抗原陽性	5	錯感覚	4	血中クレアチニン増加	9
帯状疱疹	4	振戦	4	血中カリウム増加	9
肺炎	3等	浮腫	3	尿中蛋白陽性	9
		血圧上昇	3	血中マグネシウム減少	9
		体重増加	3	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7等
		四肢痛	3		
		頭痛	3等		
[重症筋無力症]					
プログラフ経口					
副作用（感染症及び臨床検査値異常を含む）発現率： 78/100=78.0%					
副作用の種類（感染症及び臨床検査値異常を含む）		例数			
鼻咽頭炎		25			
下痢		9			
白血球数増加		9			
グリコヘモグロビン増加		8			
上気道の炎症		7			
尿中ブドウ糖陽性		7			
リンパ球数 / リンパ球百分率減少		6			
胃腸炎		5			
頭痛		5			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		5			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		5			
好中球数 / 好中球百分率増加		5等			
[関節リウマチ]					
副作用（感染症含む）発現率： プログラフ経口 189/508=37.2%		臨床検査値異常発現率： プログラフ経口 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	HbA1c 上昇	33		
下痢	13	血清マグネシウム低下	24		
悪心	11	Al-p 上昇	22		
腹部不快感	11	血清カリウム上昇	18		
胃潰瘍	11等	γ-GTP 上昇	15等		

	[ループス腎炎]			
	副作用（感染症含む）発現率：		臨床検査値異常発現率：	
	<u>プログラフ経口</u>		<u>プログラフ経口</u>	
	49/65＝75.4%		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 β_2 ミクログロブリン増加	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
	悪心	4	血中ブドウ糖増加	7
	腹痛	4	尿中ブドウ糖陽性	6
			β_2 ミクログロブリン増加	6
			グリコヘモグロビン増加	5 等
	[春季カタル※]			
	(※：通年性アレルギー性結膜炎を含む)			
	副作用（感染症含む）発現率：		臨床検査値異常発現率：	
	321/413＝77.7%		8/413＝1.9%	
	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数
	感染症	28	単球百分率増加	3
	眼部熱感	198	好中球百分率増加	3
	眼刺激	161	リンパ球百分率減少	2
	流涙	50	好中球百分率減少	1
	眼痛	31	白血球数増加	1
	眼の乾燥感	29	白血球数減少	1
	羞明	16 等	AST 増加	1
			LDH 増加	1
			γ -GTP 増加	1
			血中尿酸増加	1
	[潰瘍性大腸炎]			
	<u>プログラフ経口</u>			
	副作用発現率：			
	109/137＝74.5%			
	副作用の種類（臨床検査値異常を含む）		例数	
	振戦		40	
	血中マグネシウム減少		23	
	β -N アセチル D グルコサミンターゼ 増加		19	
	感覚鈍麻		16	
	ほてり		15	
	尿中蛋白陽性		11	
	悪心		9	
	頭痛		8 等	
会社	アステラス製薬株式会社 千寿製薬株式会社	原体・製剤（タリムス点眼液 0.1%以外）：製造 製剤（タリムス点眼液 0.1%）：製造		

タクロリムス水和物

添付資料一覧

アステラス製薬株式会社

第4部 非臨床試験報告書

4.3 参考文献

CTD No.	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
4.3-1	Arsura, E.L. and Greenberg, A.S., Adverse impact of interstitial pulmonary fibrosis on prognosis in polymyositis and dermatomyositis. Semin Arthritis Rheum, 1988;18(1):29-37.
4.3-2	Sakuma, S., Kato, Y., Nishigaki, F., Sasakawa, T., Magari, K., Miyata, S., Ohkubo, Y. and Goto, T., FK506 potently inhibits T cell activation induced TNF-alpha and IL-1beta production in vitro by human peripheral blood mononuclear cells. Br J Pharmacol, 2000;130(7):1655-63.
4.3-3	Sakuma, S., Higashi, Y., Sato, N., Sasakawa, T., Sengoku, T., Ohkubo, Y., Amaya, T. and Goto, T., Tacrolimus suppressed the production of cytokines involved in atopic dermatitis by direct stimulation of human PBMC system. (Comparison with steroids). Int Immunopharmacol, 2001;1(6):1219-26.
4.3-4	Sakuma, S., Kato, Y., Nishigaki, F., Magari, K., Miyata, S., Ohkubo, Y. and Goto, T., Effects of FK506 and other immunosuppressive anti-rheumatic agents on T cell activation mediated IL-6 and IgM production in vitro. Int Immunopharmacol. 2001;1(4):749-57.
4.3-5	Kino, T., Hatanaka, H., Hashimoto, M., Nishiyama, M., Goto, T., Okuhara, M., Kohsaka, M., Aoki, H. and Imanaka, H., FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. J Antibiot (Tokyo), 1987;40(9):1249-55.
4.3-6	Koshika, T., Ishizaka, A., Nagatomi, I., Sudo, Y., Hasegawa, N. and Goto, T., Pretreatment with FK506 improves survival rate and gas exchange in canine model of acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med, 2001;163(1):79-84.
4.3-7	Koshika, T., Hirayama, Y., Ohkubo, Y., Mutoh, S. and Ishizaka, A., Tacrolimus (FK506) has protective actions against murine bleomycin-induced acute lung injuries. Eur J Pharmacol, 2005;515(1-3):169-78.
4.3-8	Fujiki, M., Shinbori, T., Suga, M., Miyakawa, H. and Ando, M., Role of T cells in bronchoalveolar space in the development of interstitial pneumonia induced by superantigen in autoimmune-prone mice. Am J Respir Cell Mol Biol, 1999;21(6):675-83.
4.3-9	Sauty, A., Rochat, T., Schoch, O. D., Hamacher, J., Kurt, A. M., Dayer, J. M. and Nicod, L. P., Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. Eur Respir J, 1997;10(12):2907-12.
4.3-10	Kurasawa, K., Nawata, Y., Takabayashi, K., Kumano, K., Kita, Y., Takiguchi, Y., Kuriyama, T., Sueishi, M., Saito, Y. and Iwamoto, I., Activation of pulmonary T cells in corticosteroid-resistant and -sensitive interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis. Clin Exp Immunol, 2002;129(3):541-8.
4.3-11	Yamadori, I., Fujita, J., Kajitani, H., Bandoh, S., Tokuda, M., Ohtsuki, Y., Yoshinouchi, T., Okahara, M., Yamaji, Y., Tanimoto, Y., Sato, Y. and Ishida, T., Lymphocyte subsets in lung tissues of interstitial pneumonia associated with untreated polymyositis/dermatomyositis. Rheumatol Int, 2001;21(3):89-93.
4.3-12	Kourakata, H., Takada, T., Suzuki, E., Enomoto, K., Saito, I., Taguchi, Y., Tsukada, H., Nakano, M. and Arakawa, M., Flowcytometric analysis of bronchoalveolar lavage fluid cells in polymyositis/dermatomyositis with interstitial pneumonia. Respirology, 1999;4(3):223-8.
4.3-13	平田真哉，宮坂信之．厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）膠原病の生命予後規定因子である肺合併症の診断及び治療法の再評価と新規開発に関する研究「間質性肺炎を合併した皮膚筋炎・多発性筋炎に対する治療ガイドライン」2010年3月．

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—

5.3 臨床試験報告書

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.5.2-1	IICT-FK506-01	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの治験総括報告書	東京医科歯科大学医学部附属病院 筑波大学附属病院 慶應義塾大学病院 千葉大学医学部附属病院 独立行政法人国立国際医療研究センター病院 順天堂大学医学部附属順天堂医院 東京大学医学部附属病院 大阪南医療センター 徳島大学病院 長崎大学病院 北海道大学病院	2007年8月 ～ 2011年1月	日本	国内	—	評価資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.6-1	—	プログラフ肝移植再審査申請資料	藤沢薬品工業株式会社 (現：アステラス製薬株式会社)	—	—	国内	—	参考資料
5.3.6-2	—	プログラフ骨髄移植再審査申請資料	富山フジサワ株式会社 (現：アステラス ファーマ テック株式 会社)	—	—	国内	—	参考資料
5.3.6-3	—	プログラフ腎移植再審査申請資料	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	参考資料
5.3.6-4	—	プログラフ心移植/肺移植/脾移植再審査申請資料	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	参考資料
5.3.6-5	—	プログラフ関節リウマチ再審査申請資料	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	参考資料
5.3.6-6	—	プログラフ全身型重症筋無力症再審査申請資料	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	参考資料
5.3.6-7	—	プログラフ, グラセブター, プロトピックに関する 安全性定期報告書 (平成 年 月 日～平成 年 月 日)	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	参考資料
5.3.6-8	—	21st Periodic Safety Update Report for Tacrolimus [第21版定期的安全性最新報告]	Astellas Pharma Inc. Astellas Pharma Global Development, Inc. Astellas Pharma Europe B. V.	—	—	国内, 海外	—	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.7-1	IICT-FK506-01	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの治験の患者データ一覧表及び症例記録	東京医科歯科大学医学部附属病院 筑波大学附属病院 慶應義塾大学病院 千葉大学医学部附属病院 独立行政法人国立国際医療研究センター病院 順天堂大学医学部附属順天堂医院 東京大学医学部附属病院 大阪南医療センター 徳島大学病院 長崎大学病院 北海道大学病院	2007年8月 ～ 2011年1月	日本	国内	—	評価資料

5.4 参考文献

CTD No.	著者, 文献名, 発行年, 巻 (号), 頁
5.4-1	難病情報センター ホームページ(http://www.nanbyou.or.jp)
5.4-2	永井正規, 太田晶子, 仁科基子, 柴崎智美, 編. 電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書. 厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班. 2005;33.
5.4-3	Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, Enomoto N, Ide K, Toyoshima M, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol 2005;32(1):58-64.
5.4-4	宮坂信之, 編. 厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)膠原病の生命予後規定因子である肺合併症の診断及び治療法の再評価と新規開発に関する研究「膠原病における肺合併症に対する診療マニュアル」2010年3月.
5.4-5	平田真哉, 宮坂信之. 厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)膠原病の生命予後規定因子である肺合併症の診断及び治療法の再評価と新規開発に関する研究「間質性肺炎を合併した皮膚筋炎・多発性筋炎に対する治療ガイドライン」2010年3月
5.4-6	宮坂信之, 高田和生. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの治験 治験総括報告書 付録「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する活動性間質性肺炎の治療に関する調査」
5.4-7	Sauty A, Rochat T, Schoch OD, Hamacher J, Kurt AM, Dayer JM, et al. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. Eur Respir J 1997;10(12):2907-12.
5.4-8	Kurasawa K, Nawata Y, Takabayashi K, Kumano K, Kita Y, Takiguchi Y, et al. Activation of pulmonary T cells in corticosteroid-resistant and -sensitive interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis. Clin Exp Immunol 2002;129(3):541-8.
5.4-9	Yamadori I, Fujita J, Kajitani H, Bandoh S, Tokuda M, Ohtsuki Y, et al. Lymphocyte subsets in lung tissues of interstitial pneumonia associated with untreated polymyositis/dermatomyositis. Rheumatol Int 2001;21(3):89-93.
5.4-10	Kourakata H, Takada T, Suzuki E, Enomoto K, Saito I, Taguchi Y, et al. Flowcytometric analysis of bronchoalveolar lavage fluid cells in polymyositis/dermatomyositis with interstitial pneumonia. Respiriology 1999;4(3):223-8.
5.4-11	Fujiki M, Shinbori T, Suga M, Miyakawa H, Ando M. Role of T cells in bronchoalveolar space in the development of interstitial pneumonia induced by superantigen in autoimmune-prone mice. Am J Respir Cell Mol Biol 1999;21(6):675-83.
5.4-12	Koshika T, Ishizaka A, Nagatomi I, Sudo Y, Hasegawa N, Goto T. Pretreatment with FK506 improves survival rate and gas exchange in canine model of acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(1):79-84.
5.4-13	Ochi S, Nanki T, Takada K, Suzuki F, Komano Y, Kubota T, et al. Favorable outcomes with tacrolimus in two patients with refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. Clin Exp Rheumatol 2005;23(5):707-10.
5.4-14	Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. Autoimmunity 2005;38(5):383-92.
5.4-15	Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. Arthritis Rheum 2005;52(8):2439-46.
5.4-16	Ochiai T, Nakajima K, Sakamoto K, Nagata M, Gunji Y, Asano T, et al. Comparative studies on the immunosuppressive activity of FK506, 15-deoxyspergualin, and cyclosporine. Transplant Proc 1989; 21(1 Pt 1):829-32.
5.4-17	Nagasaka K, Harigai M, Tateishi M, Hara M, Yoshizawa Y, Koike T et al. Efficacy of combination treatment with cyclosporin A and corticosteroids for acute interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis. Mod Rheumatol 2003;13(3):231-8.

5.4-18	Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, Miike S, Watanabe N, Hiraguri M et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. J Rheumatol 1999;26(7):1527-33.
5.4-19	Takada K, Kishi J, Miyasaka N. Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis/polymyositis: a retrospective study. Mod Rheumatol 2007;17(2):123-30.
5.4-20	Kotani T, Makino S, Takeuchi T, Kagitani M, Shoda T, Hata A, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. J Rheumatol 2008;35(2):254-9.
5.4-21	Sakuma S, Kato Y, Nishigaki F, Sasakawa T, Magari K, Miyata S, et al. FK506 potently inhibits T cell activation induced TNF- α and IL-1 β production in vitro by human peripheral blood mononuclear cells. Br J Pharmacol 2000;130(7):1655-63.
5.4-22	Sakuma S, Higashi Y, Sato N, Sasakawa T, Sengoku T, Ohkubo Y, et al. Tacrolimus suppressed the production of cytokines involved in atopic dermatitis by direct stimulation of human PBMC system. Int Immunopharmacol 2001;1(6):1219-26.
5.4-23	Suzuki N, Sakane T, Tsunematsu T. Effects of a novel immunosuppressive agent, FK506, on human B cell activation. Clin Exp Immunol 1990;79(2):240-5.
5.4-24	Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a streptomyces. J Antibiot 1987;40(9):1249-55.
5.4-25	熊谷俊一, 林伸英. 膠原病の診断法の進歩. 医学のあゆみ. 2001;199(5):305-12.
5.4-26	Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax. 2008;63(Suppl 5):v1-58.
5.4-27	Dickey BF, Myers AR. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis. Semin Arthritis Rheum. 1984;14:60-76.
5.4-28	Schwarz MI, Matthay RA, Sahn SA, Stanford RE, Marmorstein BL, Scheinhorn DJ. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: analysis of six cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 1976;55(1):89-104.
5.4-29	Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. Rheumatology. 2007;46(1):124-30.
5.4-30	al-Janadi M, Smith CD, Karsh J. Cyclophosphamide treatment of interstitial pulmonary fibrosis in polymyositis/dermatomyositis. J Rheumatol. 1989;16(12):1592-6.
5.4-31	Oddis CV, Sciurba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. Lancet. 1999;353(9166):1762-3.
5.4-32	野々村美紀, 小池竜司, 西尾純子, 鏑国利恵子, 上阪等, 窪田哲朗, et al. シクロスポリン併用により改善をみた縦隔気腫併発皮膚筋炎の1症例. リウマチ. 2000;41(3):653-8.
5.4-33	高田和生. 皮膚筋炎に合併する急速進行性間質性肺炎に対するタクロリムスの有用性. リウマチ科. 2007;37(2):129-36.
5.4-34	Miyake S, Ohtani Y, Sawada M, Inase N, Miyazaki Y, Takano S, et al. Usefulness of cyclosporine A on rapidly progressive interstitial pneumonia in dermatomyositis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2002;19(2):128-33.
5.4-35	Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tokuhira M, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. J Rheumatol. 2005;32(9):1719-26.
5.4-36	久野英樹, 佐野統. 筋所見に乏しい皮膚筋炎 (amyopathic DM; aDM) に合併する間質性肺炎 (IP) に対するカクテル療法の有効性について. リウマチ科. 2007;37(2):124-8.

5.4-37	Murota H, Muroi E, Yamaoka T, Hamasaki Y, Katayama I. Successful treatment with regimen of intravenous gamma globulin and cyclophosphamide for dermatomyositis accompanied by interstitial pneumonia, opportunistic infection and steroid psychosis. <i>Allergol Int.</i> 2006;55(2):199-202.
5.4-38	Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, Shirai M, Fujii M, Gemma H, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. <i>Lung.</i> 2009;187(3):201-6.
5.4-39	Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2006;65(7):974-5.
5.4-40	Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc FX, Goujard C, Delfraissy JF. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. <i>J Rheumatol.</i> 2005;32(7):1369-70.
5.4-41	Dellaripa PF, Miller ML. Interstitial lung disease in dermatomyositis and polymyositis: Treatment. UpToDate. 2012.
5.4-42	特発性間質性肺炎の特定疾患認定基準. 難病情報センターホームページ (http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/076_s.pdf)
5.4-43	Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TA Jr. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. <i>J Rheumatol.</i> 1990;17(10):1329-34.
5.4-44	Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. <i>Arthritis Rheum.</i> 1997;40(9):1725.
5.4-45	Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). <i>N Engl J Med.</i> 1975;292(7):344-7.
5.4-46	Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). <i>N Engl J Med.</i> 1975;292(8):403-7.
5.4-47	Sontheimer RD. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. <i>Dermatol Clin.</i> 2002;20(3):387-408.
5.4-48	Sontheimer RD. The management of dermatomyositis: current treatment options. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2004;5(5):1083-99.
5.4-49	Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2002;165(12):1581-6.
5.4-50	Kobayashi J, Kitamura S. KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia. <i>Chest.</i> 1995;108(2):311-5.
5.4-51	Nakajima H, Harigai M, Hara M, Hakoda M, Tokuda H, Sakai F, et al. KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. <i>J Rheumatol.</i> 2000;27(5):1164-70.
5.4-52	Bandoh S, Fujita J, Ohtsuki Y, Ueda Y, Hojo S, Tokuda M, et al. Sequential changes of KL-6 in sera of patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2000;59(4):257-62.
5.4-53	American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2000;161(2 Pt 1):646-64.
5.4-54	Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, Wu R. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Chest.</i> 1995;108(2):305-10.
5.4-55	Ogawa J, Harigai M, Nagasaka K, Nakamura T, Miyasaka N. Prediction of and prophylaxis against <i>Pneumocystis pneumonia</i> in patients with connective tissue diseases undergoing medium- or high-dose corticosteroid therapy. <i>Mod Rheumatol.</i> 2005;15(2):91-6.
5.4-56	Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, Kondo H. Risk factors for <i>Pneumocystis carinii pneumonia</i> in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. <i>J Rheumatol.</i> 1996;23(7):1186-8.
5.4-57	King TE Jr, Safran S, Starko KM, Brown KK, Noble PW, Raghu G, et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Chest.</i> 2005;127(1):171-7.

5.4-58	Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(5):543-8.
5.4-59	Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(5):538-42.

提出すべき資料がない項目リスト

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.2 薬物動態試験