

審査報告書

令和 5 年 11 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg
②プログラフカプセル 5 mg
③プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg
④グラセプターカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同カプセル 5 mg
- [一 般 名] タクロリムス水和物
- [申 請 者] アステラス製薬株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 4 月 6 日
- [剤形・含量] ①②1 カプセル中にタクロリムス水和物 0.51 mg、1.02 mg 又は 5.1 mg (タクロリムスとして 0.5 mg、1 mg 又は 5 mg) を含有するカプセル剤
③1 包 (0.1 又は 0.5 g) 中にタクロリムス水和物 0.204 mg 又は 1.02 mg (タクロリムスとして 0.2 mg 又は 1 mg) を含有する顆粒剤
④1 カプセル中にタクロリムス水和物 0.51 mg、1.02 mg 又は 5.1 mg (タクロリムスとして 0.5 mg、1 mg 又は 5 mg) を含有する徐放性カプセル剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (5 薬 B) 第 26 号、平成 5 年 11 月 15 日付け薬発第 968 の 2 号)
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目を腎移植の 3 日以上前から投与した際の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- ①プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 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）
7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

②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、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. 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）

③プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 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、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グラセプターカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同カプセル 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、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

（変更なし）

[用法及び用量]

①プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg

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。

膵移植の場合

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。

② プログラフカプセル 5 mg

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。

膵移植の場合

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。

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。

③ プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg

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。

④グラセプターカプセル0.5 mg、同カプセル1 mg、同カプセル5 mg

腎移植の場合

通常、~~移植2日前より~~初期には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。

肝移植の場合

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。

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、小腸移植、骨髄移植）

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。

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。

（下線部追加、取消線部削除）

審査報告(1)

令和5年10月4日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg
②プログラフカプセル 5 mg
③プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg
④グラセプターカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同カプセル 5 mg
- [一般名] タクロリムス水和物
- [申請者] アステラス製薬株式会社
- [申請年月日] 令和5年4月6日
- [剤形・含量] ①②1カプセル中にタクロリムス水和物 0.51 mg、1.02 mg 又は 5.1 mg (タクロリムスとして 0.5 mg、1 mg 又は 5 mg) を含有するカプセル剤
③1包 (0.1 又は 0.5 g) 中にタクロリムス水和物 0.204 mg 又は 1.02 mg (タクロリムスとして 0.2 mg 又は 1 mg) を含有する顆粒剤
④1カプセル中にタクロリムス水和物 0.51 mg、1.02 mg 又は 5.1 mg (タクロリムスとして 0.5 mg、1 mg 又は 5 mg) を含有する徐放性カプセル剤

[申請時の効能・効果]

①プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 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、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

②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、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. 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)

③プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 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、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グラセプターカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同カプセル 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、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

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

①プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg

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。

膵移植の場合

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。

②プログラフカプセル 5 mg

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。

膵移植の場合

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少量で維持する。

小腸移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15 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少量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06 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。

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。

③プログラフ顆粒0.2 mg、同顆粒1 mg

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少量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05~0.15 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。

膵移植の場合

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少量で維持する。

小腸移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15 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少量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06 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。

④グラセプターカプセル0.5 mg、同カプセル1 mg、同カプセル5 mg

腎移植の場合

通常、移植2日前より初期には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。

肝移植の場合

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。

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、脾移植、小腸移植、骨髄移植)

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。

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。

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	7
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	7
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	17
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	17

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

タクロリムス（本薬）水和物は、藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）が創製した、脱リン酸酵素であるカルシニューリンを阻害することにより T 細胞の活性化を抑制するマクロライド構造を有する免疫抑制剤である。本薬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」、1994 年 7 月に「骨髄移植における移植片対宿主病の治療」、1996 年 4 月に「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果で承認取得後、他の移植領域及び種々の自己免疫疾患等に対する効能・効果が追加承認されている。また、2001 年 1 月には、肝移植、骨髄移植及び腎移植について、プログラフカプセルと同様の効能・効果及び用法・用量で、プログラフ顆粒が承認されている。さらに、2008 年 7 月には、本薬の 1 日 1 回投与製剤であるグラセプターカプセルが「腎移植、肝移植、心移植、肺移植及び膵移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果で承認されている。

本薬の腎移植における用法・用量は、1996 年 4 月にプログラフカプセルが「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果で承認された当時の臨床試験成績に基づいて設定されており、「通常、移植 2 日前より」経口投与することとされている。その後、腎移植が抗体関連型拒絶反応のリスク因子を有する患者にも実施されるようになり、各医療機関において腎移植実施時の免疫抑制プロトコルが最適化され、移植前の本薬の投与開始時期を早めている事例が報告されている（Am J Transplant 2016; 16: 886-96）。また、腎移植に対するグラセプターカプセルの特定使用成績調査（Transplant Proc 2018; 50: 3296-305）等でも、本薬が移植の 3 日以上前より投与される例が確認されている。このような状況を受けて、
より、
するよう
があった。同時期に、
（平成 年 月 日開催）において、
を出した
が行われたことから、申請者は、
し、ドナー特異的抗体（DSA）陽性又は抗ヒト白血球抗原（HLA）抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした
することで、本薬を腎移植の 3 日以上前より投与可能とする用法変更を目的とした開発に着手した。

今般、申請者は、DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした臨床試験の結果から、本薬を腎移植の 3 日以上前より投与した際の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2023 年 8 月現在、プログラフカプセルを含む本薬のカプセル剤は 94 カ国、プログラフ顆粒を含む本薬の顆粒剤は 30 カ国、グラセプターカプセルを含む本薬の徐放性カプセル剤は 80 カ国で販売されているが、米国及び欧州において、腎移植前の本薬の投与期間に関する規定はない。

なお、本薬は「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果で、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（5 薬 B）第 26 号、平成 5 年 11 月 15 日付け薬発第 968 の 2 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して、生物薬剤学試験に関する新たな資料は提出されていない。

国内第 III 相試験 (C2B8-T2 試験) では、本邦の市販製剤のうち、プログラフカプセル (0.5 mg 及び 1 mg) 及びグラセプターカプセル (0.5 mg 及び 1 mg) が用いられた。

本薬の全血中濃度は本邦で製造販売承認されている体外診断用医薬品を用いて測定され、定量下限は 1~2 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした国内第 III 相試験 (T2 試験) (CTD

5.3.5.2-1 : 試験番号 C2B8-T2<2019 年 4 月~2021 年 9 月>)

生体腎移植が予定されている DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性のレシピエントを対象に、本薬を反復経口投与したときの全血中本薬濃度が検討された。

用法・用量について、プログラフカプセル又はグラセプターカプセルを移植 28~7 日前から 1 日前まで経口投与することとされた。プログラフカプセルの場合は初回投与量を原則 1 回 0.15 mg/kg として 1 日 2 回経口投与、グラセプターカプセルの場合は初回投与量を原則 1 回 0.15~0.20 mg/kg として 1 日 1 回朝経口投与することとされた¹⁾。いずれの製剤も、初回投与以後は、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに従って、全血中本薬濃度が目標範囲内²⁾に維持されるように本薬の投与量を調節することとされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1.1 参照)。

本薬が投与された 24 例が薬物動態解析対象集団とされた。薬物動態について、本薬投与開始後の全血中本薬トラフ濃度は表 1 のとおりであった。初回投与量の規定投与量からの変更の有無及び実施医療機関における全血中本薬濃度の目標範囲の違いにより、被験者ごとに本薬の投与量が異なるものの、全血中本薬トラフ濃度の平均値は、投与開始 2 日後はプログラフカプセル投与例で 16.5 ng/mL、グラセプターカプセル投与例で 8.22 ng/mL であったのに対し、投与開始 7 日後及び 14 日後にはプログラフカプセル投与例及びグラセプターカプセル投与例のいずれも概ね 10 ng/mL 前後で安定した。また、全血中本薬トラフ濃度が各実施医療機関の目標範囲内に含まれた被験者の割合は、投与開始 2 日後と比較して、投与開始 7 及び 14 日後において高かった。

¹⁾ 初回投与量が規定投与量から変更されていた症例が、プログラフカプセルの 2/10 例 (2 例とも規定より減量)、グラセプターカプセルの 10/14 例 (うち 8 例は規定より減量) で認められたため、実際に投与された初回投与量の範囲は、プログラフカプセルで 1 回 0.07~0.15 mg/kg、グラセプターカプセルで 1 回 0.10~0.30 mg/kg であった。

²⁾ 全血中本薬濃度の目標範囲は、実施医療機関又は被験者により異なるが、全血中本薬トラフ濃度を用いる場合の目標範囲の下限値は 0 超~5 ng/mL、上限値は 9~20 ng/mL であり、全血中本薬濃度の AUC (本薬投与 24 時間後までの AUC) を用いる場合は、目標範囲の下限値は 150 ng·h/mL、上限値は 250 ng·h/mL であった。なお、全血中本薬濃度の目標範囲として AUC を用いた症例は、1 例のみ (グラセプターカプセル投与例) であった。

表1 腎移植前に本薬を投与したときの全血中本薬トラフ濃度及び
全血中本薬トラフ濃度が各実施医療機関の目標範囲内に含まれた被験者の割合

		投与開始2日後	投与開始7日後	投与開始14日後	投与開始28日後
全体	全血中本薬トラフ濃度 ^{a)} (ng/mL)	11.7±6.55 (24)	10.2±4.96 (22)	9.95±5.13 (10)	6.90 (1)
	目標範囲内に含まれた 被験者の割合 ^{b) c)}	47.8 (11/23)	76.2 (16/21)	88.9 (8/9)	100.0 (1/1)
プログラフ カプセル	全血中本薬トラフ濃度 ^{a)} (ng/mL)	16.5±5.85 (10)	12.1±3.51 (8)	9.90 (1)	6.90 (1)
	目標範囲内に含まれた 被験者の割合 ^{b)}	30.0 (3/10)	75.0 (6/8)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)
グラセプター カプセル	全血中本薬トラフ濃度 ^{a)} (ng/mL)	8.22±4.63 (14)	9.15±5.46 (14)	9.95±5.44 (9)	—
	目標範囲内に含まれた 被験者の割合 ^{b) c)}	61.5 (8/13)	76.9 (10/13)	87.5 (7/8)	—

—：該当せず

a) 平均値±標準偏差（例数）

b) 割合%（該当例数/解析対象例数）

c) 全血中本薬濃度の目標範囲としてAUCを用いた1例を除く

なお、移植当日の移植前において、全血中本薬トラフ濃度が各実施医療機関の目標範囲内に含まれた被験者の割合³⁾は、全体で85.0%（17/20例）、プログラフカプセル投与例で87.5%（7/8例）、グラセプターカプセル投与例で83.3%（10/12例）であり、製剤による明らかな違いは認められなかった。

以上の結果を踏まえ、申請者は、本薬を腎移植28～7日前から投与した場合、多くの被験者で移植当日に全血中本薬トラフ濃度が各実施医療機関の目標範囲内にコントロールされた旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、腎移植の3日以上前から本薬を投与可能することについて、臨床薬理の観点から適切と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表2に示す国内1試験が、参考資料として、腎移植を対象としたグラセプターカプセルの特定使用成績調査及び公表文献が提出された。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	C2B8-T2	III	DSA陽性又は抗HLA抗体陽性の生体腎移植患者	24例	移植の最大28日前から1日前までプログラフカプセル又はグラセプターカプセルを投与	有効性 安全性

7.1 第III相試験

7.1.1 DSA陽性又は抗HLA抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした国内第III相試験（T2試験） （CTD 5.3.5.2-1: C2B8-T2試験<2019年4月～2021年9月>）

生体腎移植が予定されているDSA陽性又は抗HLA抗体陽性⁴⁾のレシピエントを対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内10施設で実施された。

主な選択基準は、表3のとおりであった。

³⁾ 全血中本薬濃度の目標範囲としてAUCを用いた1例を除く

⁴⁾ 抗HLA抗体検査にはLABScreen Single Antigen及びLABScreen Single Antigen Supplementが用いられ、登録時に得られたレシピエントとドナーのHLAタイピング結果からDSAが判定された。

表3 主な選択基準

- 本治験参加への同意取得時の年齢が満16歳以上、満75歳未満
- 生体腎移植が予定されている日本人のレシピエント（移植歴は問わない）
- 以下の少なくとも1つに該当する患者
 1. 登録時までのT細胞/B細胞のCDCXMが陽性
 2. 登録時までのT細胞/B細胞のFCXMが陽性
 3. 登録時までにDSA陽性が確認

用法・用量について、プログラフカプセル又はグラセプターカプセルを移植28～7日前から1日前まで経口投与するとされた。プログラフカプセルの場合は初回投与量を原則1回0.15 mg/kgとして1日2回経口投与、グラセプターカプセルの場合は初回投与量を原則1回0.15～0.20 mg/kgとして1日1回経口投与することとされた¹⁾。いずれの製剤も、初回投与以後は、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに従って、全血中本薬濃度が目標範囲内²⁾に維持されるように本薬の投与量を調節することとされた。併用する免疫抑制療法として、リツキシマブ（遺伝子組換え）375 mg/m²/回を移植14日前及び1日前に合計2回投与し⁵⁾、移植14日前からミコフェノール酸 モフェチル（1,500 mg/日）及び副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン又はメチルプレドニゾンをプレドニゾン換算10 mg/日）を投与することとされた。血漿交換は移植前に4回まで実施可能とされた。

登録された25例のうち、併用禁止薬剤を用いたため治験中止となった1例を除く24例に本薬（プログラフカプセル10例、グラセプターカプセル14例）が投与され、本薬が投与された24例全例がタクロリムス解析対象集団（TAS）及び安全性解析対象集団とされ、TASが主たる有効性評価対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目であるTASにおける腎移植実施率⁶⁾ [95%信頼区間]は91.7 [73.0, 99.0] % (22/24例)であった。本薬投与後に治験中止となった2例⁷⁾（プログラフカプセル及びグラセプターカプセル各1例）は生体腎移植が実施されなかった。

安全性について、本薬初回投与後から移植当日の移植前検査までにおける有害事象の発現割合は87.5% (21/24例)、副作用の発現割合は37.5% (9/24例)であった。全体での発現割合が10%以上の有害事象を表4に示す。全体での発現割合が10%以上であった副作用は、嘔吐 (20.8%) 及び悪心 (12.5%) であった。

表4 全体での発現割合が10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

	プログラフカプセル (10例)	グラセプターカプセル (14例)	合計 (24例)
全事象	80.0 (8)	92.9 (13)	87.5 (21)
嘔吐	40.0 (4)	35.7 (5)	37.5 (9)
そう痒症	20.0 (2)	21.4 (3)	20.8 (5)
蕁麻疹	10.0 (1)	28.6 (4)	20.8 (5)
下痢	30.0 (3)	7.1 (1)	16.7 (4)
背部痛	30.0 (3)	7.1 (1)	16.7 (4)
悪心	10.0 (1)	21.4 (3)	16.7 (4)
低カルシウム血症	0	28.6 (4)	16.7 (4)
不眠症	10.0 (1)	14.3 (2)	12.5 (3)

MedDRA/J ver.24.0、発現割合%（例数）

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は3例（アナフィラキシーショック、腹膜透析合併症及び動脈瘤破裂が各1例）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

⁵⁾ 被験者の状態により投与回数を2回（原則）から1回に変更することができるが、移植14日前の投与は必須とされた。

⁶⁾ 移植の実施可否は、移植7～3日前に採取した検体のCDCXM、FCXM、LABScreen Single Antigen及びLABScreen Single Antigen Supplementによる検査結果に基づき、各実施医療機関において判断された。

⁷⁾ 1例は移植予定4日前に蝕蝕が治癒していないことが判明し除外基準に該当したため、他の1例は移植予定1日前に重篤な有害事象（動脈瘤破裂）が発現し、治験継続が困難と判断されたため、治験中止となった。

投与中止に至った有害事象はプログラフカプセルが投与された1例(腹痛及び嘔吐)に認められたが、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。本薬の投与量の減量に至った有害事象は、プログラフカプセルが投与された2例(悪心、頭痛、嘔吐各1例〈重複あり〉)に認められ、いずれの事象も本薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国内第III相試験(T2試験)の結果について

申請者は、T2試験の結果について、以下のように説明している。

本薬の有効性について、主要評価項目であるTASにおける腎移植実施率は91.7%(22/24例)であり、公表文献におけるDSA陽性又は抗HLA抗体陽性の患者を含むレシピエントに免疫抑制療法を行った際の、本薬投与の有無や投与開始時期によらない一般的な腎移植実施率(84.7~97.1%)と同程度であった(表5)。

表5 公表文献におけるDSA陽性又は抗HLA抗体陽性の患者を含むレシピエントに免疫抑制療法を行った際の腎移植実施率

文献名	腎移植実施率
移植 2019; 54:169-84	84.7 (50/59)
Transplant Proc 2018; 50:3460-6	92.3 (36/39)
Clin Transplant 2018; 32: e13423	96.2 (125/130)
Am J Transplant 2010; 10: 535-46	97.1 (666/686)
Transplantation 2014; 98: 312-9	86.7 (13/15)

実施率% (実施例数/解析対象例数)

その他の評価項目について、抗HLA抗体及びDSAが1つ以上陽性の被験者の割合、並びに抗HLA抗体及びDSAの被験者1例あたりの陽性数の推移は表6のとおりであり、抗HLA抗体に関しては、登録時から移植1日前又は移植当日までに、陽性例数の割合に顕著な変化は認められなかったが、被験者1例あたりの抗HLA抗体陽性数は減少した。DSAは、登録時から移植1日前又は移植当日までに被験者1例あたりの陽性数が減少した。また、DSAが完全に消失した被験者の割合は36.8%(7/19例)⁸⁾であった。

表6 抗HLA抗体及びDSAが1つ以上陽性の被験者の割合、並びに抗HLA抗体及びDSAの被験者1例あたりの陽性数の推移

	抗HLA抗体		DSA	
	1つ以上陽性の被験者割合 ^{a)}	1例あたりの陽性数 上段：平均値±標準偏差 下段：中央値(最小値, 最大値)	1つ以上陽性の被験者割合 ^{a)}	1例あたりの陽性数 上段：平均値±標準偏差 下段：中央値(最小値, 最大値)
登録時	100 (24/24)	17.6±18.1 15.0 (1, 61)	87.5 (21/24)	1.8±1.4 1.0 (0, 5)
移植1日前/ 移植当日	95.5 (21/22)	10.6±14.0 7.0 (0, 58)	54.5 (12/22)	0.7±0.8 1.0 (0, 3)

a) 割合% (該当例数/解析対象例数)

本薬の薬物動態について、初回投与の規定投与量からの変更の有無及び実施医療機関における全血中本薬濃度の目標範囲の違いにより、被験者ごとに本薬投与量が異なるものの、全血中本薬トラフ濃度は、投与開始7及び14日後には概ね10 ng/mL前後で安定した。投与開始2日後に全血中本薬トラフ濃度が目標範囲に含まれた被験者の割合は47.8%(11/23例)であったが、投与開始7及び14日後にはそれぞれ76.2%(16/21例)及び88.9%(8/9例)と上昇した。また、移植当日は85.0%(17/20例)であり、移

⁸⁾ 腎移植を実施した22例から、登録時にDSAが陰性であった3例を除外した19例を解析対象とした。

植当日では、投与開始2日後より多くの被験者で全血中本薬トラフ濃度が各実施医療機関の目標範囲内にコントロールされた(6.2.1参照)。

以上より、DSA陽性又は抗HLA抗体陽性の生体腎移植患者に対して、本薬を移植28～7日前から移植1日前まで投与した場合の有効性は期待できると考える。

本薬の安全性について、T2試験で認められた有害事象の概要を表7に示す。有害事象が87.5%(21/24例)に認められたが、全体での発現割合が10%以上の有害事象(表4)はいずれもGrade2以下であり、本薬の添付文書において副作用として既に注意喚起している事象であった。

表7 T2試験の安全性の概要(安全性解析対象集団)

	プログラフカプセル (10例)	グラセプターカプセル (14例)	合計 (24例)
有害事象	80.0 (8)	92.9 (13)	87.5 (21)
副作用	40.0 (4)	35.7 (5)	37.5 (9)
重篤な有害事象	20.0 (2)	7.1 (1)	12.5 (3)
重篤な副作用	0	0	0
死亡	0	0	0
投与中止に至った有害事象	10.0 (1)	0	4.2 (1)
投与中止に至った副作用	0	0	0

発現割合%(例数)

また、T2試験における注目すべき有害事象⁹⁾の発現状況は表8のとおりであり、「腎毒性」、「糖尿病原性」及び「高血圧」が認められたが、その他の注目すべき有害事象の発現は認められなかった。グラセプターカプセル投与例に認められた高カリウム血症2例(Grade1)及び高血糖1例(Grade3)は、副作用とされた。

表8 注目すべき有害事象の発現割合(安全性解析対象集団)

	プログラフカプセル (10例)	グラセプターカプセル (14例)	合計 (24例)
注目すべき有害事象	20.0 (2)	50.0 (7)	37.5 (9)
腎毒性	10.0 (1)	42.9 (6)	29.2 (7)
低カルシウム血症	0	28.6 (4)	16.7 (4)
高カリウム血症	0	14.3 (2)	8.3 (2)
腹膜透析合併症	10.0 (1)	0	4.2 (1)
糖尿病原性	0	14.3 (2)	8.3 (2)
糖尿病	0	7.1 (1)	4.2 (1)
高血糖	0	7.1 (1)	4.2 (1)
高血圧	10.0 (1)	0	4.2 (1)
高血圧	10.0 (1)	0	4.2 (1)

MedDRA/J ver.24.0、発現割合%(例数)

投与期間別の有害事象及び副作用の発現割合は、表9のとおりであり、本薬の投与期間が長い被験者で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

⁹⁾ 注目すべき有害事象のカテゴリとその定義は以下のとおりであった。

- ・心臓障害: SMQ「不整脈(広域)」、SMQ「心筋症(狭域)」、HLGT「心筋障害」又はSMQ「トルサードドポアント/QT延長(広域)」に該当する事象
- ・リンパ増殖性疾患及び悪性腫瘍: SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)」に該当する事象
- ・重症感染症及び先行感染の再活性化: SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象
- ・神経毒性: HLGT「神経学的障害NEC」又はSMQ「非感染性脳症/譫妄(広域)」に該当する事象
- ・肝機能障害: SMQ「薬剤に関連する肝障害-包括的検索(狭域)」に該当する事象
- ・腎毒性: SMQ「急性腎不全(広域)」又はSMQ「慢性腎臓病(広域)」に該当する事象
- ・高カリウム血症: PT「高カリウム血症」又はPT「血中カリウム増加」に該当する事象
- ・高血圧: SMQ「高血圧(狭域)」に該当する事象
- ・赤芽球癆: PT「赤芽球癆」に該当する事象
- ・糖尿病原性: SMQ「高血糖/糖尿病の発症(狭域)」に該当する事象

表9 投与期間別の有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

本薬の 投与期間	有害事象			副作用		
	プログラフ カプセル (10例)	グラセプター カプセル (14例)	合計 (24例)	プログラフ カプセル (10例)	グラセプター カプセル (14例)	合計 (24例)
4日間投与例	100 (1/1)	100 (1/1)	100 (2/2)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/2)
7日間投与例	75.0 (6/8)	66.7 (2/3)	72.7 (8/11)	50.0 (4/8)	0 (0/3)	36.4 (4/11)
8日間投与例	—	100 (1/1)	100 (1/1)	—	0 (0/1)	0 (0/1)
13日間投与例	—	100 (2/2)	100 (2/2)	—	100 (2/2)	100 (2/2)
14日間投与例	—	100 (7/7)	100 (7/7)	—	42.9 (3/7)	42.9 (3/7)
28日間投与例	100 (1/1)	—	100 (1/1)	0 (0/1)	—	0 (0/1)

発現割合%（発現例数/該当例数）、—：該当せず

以上より、DSA陽性又は抗HLA抗体陽性の生体腎移植患者に、本薬を移植28～7日前から移植1日前まで投与した場合の安全性について、既存の使用法における本薬の安全性プロファイルと比べて大きく異なる傾向は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

有効性について、本薬を移植28日～7日前から投与開始したT2試験における腎移植実施率は、公表文献における腎移植実施率と同程度であった。安全性について、T2試験において重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められておらず、既存の安全性プロファイルと比較して、新たな懸念は認められていない。また、T2試験において、全血中本薬トラフ濃度が各実施医療機関の目標範囲内であった被験者の割合は、投与期間が2日の場合より7日以上の場合で高い傾向であったこと（表1）から、腎移植の3日以上前から投与開始した場合、移植当日の副作用のリスク及び臓器移植後の拒絶反応発生リスクを軽減できる可能性があると考えられる。以上より、本薬を移植28日～7日前から投与開始した場合に本薬の有効性が向上する可能性はあり、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能である。

7.R.2 用法・用量について

7.R.2.1 投与開始時期について

申請者は、腎移植における投与開始時期について、以下のように説明している。

本薬の現行の腎移植における用法・用量は、1996年4月に「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果で承認された当時の臨床試験での規定に基づいて「通常、移植2日前より」経口投与することとされている。その後、腎移植が抗体関連型拒絶反応のリスク因子を有する患者にも実施されるようになり、各医療機関において腎移植実施時の免疫抑制プロトコルが最適化され、移植前の本薬の投与開始時期を早めている事例が報告されている（Am J Transplant 2016; 16: 886-96）。また、腎移植を対象としたグラセプターカプセルの特定使用成績調査（Transplant Proc 2018; 50: 3296-305）及び公表文献において、本薬が移植の3日以上前から投与される例が確認された。これらの状況を受けて、XXXXXXXXXXから、XXXXXXXXXXがあり、本薬を腎移植3日以上前より投与可能とする用法変更を目的とした国内第III相試験（T2試験）を実施した。

T2試験の結果について、TASでのプログラフカプセル又はグラセプターカプセルの投与期間の中央値（最小値，最大値）は7（4,28）日であった。投与期間が4日の患者はいずれも治験が中止された2例であった。有効性について、腎移植実施率は高く、移植当日では、投与開始2日後に比べて多くの被験者で全血中本薬トラフ濃度が各実施医療機関の目標範囲内にコントロールされることが示された（6.2.1参照）。安全性について、有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度及び種類は、既存の本薬の安全性プ

ロファイルと大きく異ならなかった。なお、T2 試験の対象は、抗体関連型免疫拒絶反応のリスクが高い DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者であったが、抗体関連型免疫拒絶反応のリスクが低い DSA 陰性又は抗 HLA 抗体陰性の腎移植患者と比較して、移植前の患者の病態に大きな違いはないことから、DSA 陰性又は抗 HLA 抗体陰性の腎移植患者においても本薬の有効性及び安全性に問題は生じないとする。

腎移植でのグラセプターカプセルの特定使用成績調査の結果について、安全性解析対象例 250 例において、移植前にグラセプターカプセルの投与を開始した患者の割合は 94.0% (235/250 例) であった。移植前にグラセプターカプセルの投与を開始した患者の開始時期は表 10 のとおりであり、移植日から 3 日以上前が 70.6% (166/235 例)、2 日前が 24.7% (58/235 例) であり、最も早い投与開始時期は移植 28 日前であった。DSA 陽性例及び DSA 陰性かつ ABO 血液型不適合例と比較して、DSA 陰性かつ ABO 血液型適合例で移植前投与期間が短い傾向が認められた。いずれの集団でも主に移植 3 日以上前に投与開始されており、移植 3 日以上前に投与開始された集団では、移植 2 日前以降 (移植 2 日前、移植 1 日前及び移植当日移植前) に投与開始された集団と比較して、本調査での有効性 (移植 5 年後時点の累積生着率、累積拒絶反応発現率等で評価) 及び安全性の結果に新たな問題となる事項は認められなかった。

表 10 グラセプターカプセルの投与開始時期 (特定使用成績調査、安全性解析対象集団)

投与開始時期	DSA 陽性例 (16 例)	DSA 陰性かつ ABO 不適合例 (43 例)	DSA 陰性かつ ABO 適合例 (191 例)
移植 28 日前	0	7.0 (3)	0
移植 19 日前	6.3 (1)	0	0
移植 14 日前	12.5 (2)	20.9 (9)	0
移植 10 日前	0	2.3 (1)	0
移植 9 日前	0	2.3 (1)	0
移植 8 日前	6.3 (1)	0	0
移植 7 日前	25.0 (4)	30.2 (13)	24.6 (47)
移植 6 日前	18.8 (3)	14.0 (6)	2.1 (4)
移植 5 日前	12.5 (2)	9.3 (4)	4.2 (8)
移植 4 日前	0	0	4.2 (8)
移植 3 日前	6.3 (1)	4.7 (2)	24.1 (46)
移植 2 日前	6.3 (1)	9.3 (4)	27.7 (53)
移植 1 日前	6.3 (1)	0	3.1 (6)
移植当日	0	0	4.2 (8)
移植 1 日後以降	0	0	5.8 (11)
投与開始日－移植日 上段：平均値±標準偏差 下段：中央値 (最小値, 最大値)	-7.3±4.7 -6.5 (-19, -1)	-9.1±6.5 -7.0 (-28, -2)	-3.3±2.9 -3.0 (-7, 9)

割合% (例数)

公表文献¹⁰⁾ について、国内で移植の 3 日以上前から本薬が投与されている報告は、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性患者における腎移植では 10 報のうち 8 報、ABO 不適合患者における腎移植では 19 報のうち 15 報、ABO 血液型適合における腎移植では 10 報のうち 6 報であった (表 11)。海外公表文献においては、6 報のうち 5 報で移植 3 日以上前から本薬が投与開始されていた (表 12)。

¹⁰⁾ 「ProQuest Dialog」を用い、リスク別に設定した検索式で抽出された報告のうち、国内外における本薬の移植前投与期間が記載されている公表文献 (症例報告等を除く) で、2009 年以降 2020 年までの論文報告を確認した。国内の同一医療機関から同一投与期間の報告が複数あった場合は、最新の報告のみを選択した。

検索式は以下のとおり設定した。

- 1) DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性患者における腎移植
("kidney transplantation" OR "kidney grafting" OR "kidney transplant" OR "renal transplant" OR "renal transplantation") AND (DSA OR "donor specific antibody" OR "donor specific antibodies" OR "anti HLA" OR "anti Human Leukocyte Antigen") AND Japan
- 2) ABO 不適合患者又は ABO 適合患者における腎移植
("kidney transplantation" OR "kidney grafting" OR "kidney transplant" OR "renal transplant" OR "renal transplantation") AND ((ABO compatible) OR (ABO incompatible)) AND Japan

表 11 公表文献における本薬の投与開始時期（国内医療機関）

	文献名	投与開始時期
DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性例 (10 報)	Exp Clin Transplant 2019; 17 (Suppl 1): 43-9	移植 30 日前
	Int J Urol 2020; 27: 1136-42	移植 4 週間～4 日前
	Transpl Int 2018; 31: 1008-17	移植 1 カ月前 (クロスマッチ陽性) 移植 7 日前 (クロスマッチ陰性)
	Transplant Proc 2018; 50: 3460-6	移植 7 日前 (ABO 血液型適合) 移植 14 日前 (ABO 血液型不適合)
	Transplant Direct 2019; 5: e467	移植 7 日前
	PLoS One 2019; 14: e0224203	移植 7 日前
	Transpl Int 2014; 27: 371-82	移植 6 日前
	Transplant Proc 2015; 47: 612-6	移植 5 日前
	Clin Exp Nephrol 2019; 23: 1398-406	移植 2 日前
	Hum Immunol 2013; 74: 1111-8	移植 2 日前
ABO 血液型不適合例 (19 報)	Exp Clin Transplant 2019; 17 (Suppl 1): 43-9	移植 30 日前
	Am J Transplant 2017; 17: 115-28	移植 28 日前
	Int J Urol 2020; 27: 1136-42	移植 4 週間～4 日前
	Transplant Proc 2019; 51: 1382-6	移植 14 日前
	Transplant Direct 2020; 6: e514	移植 14 日前
	Exp Clin Transplant 2019; 17 (Suppl 1): 105-9	移植 10 日前
	Nippon Rinsho 2010; 68: 2291-5	移植 10 日前
	Transplant Proc 2018; 50: 2439-42	移植 7 日前又は 14 日前
	Transplant Direct 2019; 5: e467	移植 7 日前
	Clin Exp Nephrol 2019; 23: 1398-406	移植 7 日前
	Clin Transplant 2019; 33: e13591	移植 7 日前
	Transplant Proc 2017; 49: 967-70	移植 7 日前
	Transplant Proc 2020; 52: 1700-4	移植 7 日前
	Transplant Proc 2015; 47:644-8	移植 5 日前
	Urol Int 2019; 102: 441-8	移植 3 日前
	Transplant Proc 2016; 48: 831-5	移植 2 日前
	Transplant Proc 2020; 52: 1705-8	移植 2 日前
	Hum Immunol 2013; 74: 1111-8	移植 2 日前
	Clin Exp Nephrol 2017; 21: 705-13	移植 2 日前
ABO 血液型適合例 (10 報)	Transplant Proc 2018; 50: 3460-6	移植 7 日前
	Transpl Res Risk Manag 2017; 9: 43-8	移植 7 日前
	PLoS One 2019; 14: e0224203	移植 7 日前
	Transplant Proc 2012; 44: 254-6	移植 5 日前
	Transplant Proc 2020; 52: 1700-4	移植 3 日前
	PLoS One 2018; 13: e0208638	移植 3 日前
	Clin Transplant 2010; 24 (Suppl 22): 16-21	移植 2 日前
	Clin Transplant 2013; 27: E644-8	移植 2 日前
	Int J Urol 2018; 25: 141-5	移植 2 日前
Transplant Proc 2016; 48: 831-5	移植 2 日前	

表 12 公表文献における本薬の投与開始時期（海外医療機関）

文献名	投与開始時期
World J Transplant 2014; 4: 18-29	移植 1 カ月前～2 日前
Front Immunol 2017; 8: 234	移植 14 日前
PLoS One 2019; 14: e0222537	移植 14 日前～10 日前
Clin Exp Nephrol 2018; 22: 179-87	移植 14 日前～7 日前
Langenbecks Arch Surg 2019; 404: 999-1007	移植 7 日前
Korean J Transplant 2020; 34: 154-66	移植 2 日前

以上より、T2 試験の対象患者である DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者において、移植 28 日前～7 日前から本薬を投与したときの有効性及び安全性が確認され、多くの被験者で移植当日に全血中本薬トラフ濃度が各実施医療機関の目標範囲内にコントロールされることが示された。また、グラセプターカプセルの特定使用成績調査や公表文献から、その他の腎移植患者において、本薬を移植 3 日以上前から投与しても、有効性及び安全性に問題はないと考えられた。したがって、使用実態に合わせて、腎移植における用法・用量の「通常、移植 2 日前より」を他の臓器移植と同じ「通常、初期には」と変更することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

T2 試験において、本薬を腎移植 28 日前～7 日前から投与したときの有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能である。また、移植当日では、投与開始 2 日後に比べて多くの被験者で全血中本薬トラフ濃度が各実施医療機関の目標範囲内にコントロールされること（表 1）が示された。さらに、腎移植に対するグラセプターカプセルの特定使用成績調査の結果、本薬の投与開始時期は移植 3 日以上前が大部分を占めており、安全性上の新たな問題は生じていないことが確認されており、公表文献においても同様の実態が認められている。したがって、腎移植 3 日以上前から本薬を投与可能とすることは妥当であり、プログラフカプセルの他の臓器移植と同様に、用法・用量の記載を「通常、初期には」とすることは妥当である。

7.R.2.2 プログラフ顆粒について

機構は、本申請に際し実施された国内第 III 相試験（T2 試験）ではプログラフ顆粒は用いられていないこと、プログラフ顆粒とプログラフカプセルとの生物学的同等性は示されていないことを踏まえ、プログラフ顆粒をプログラフカプセルと同様に腎移植前 3 日以上前から投与可能とすることの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

プログラフ顆粒及びプログラフカプセルを国内腎移植患者及び外国人健康被験者に投与した際の全血中本薬トラフ濃度と、 C_{max} 及び AUC には相関が認められていることから、プログラフ顆粒においてもプログラフカプセルと同様に、全血中本薬トラフ濃度から C_{max} 及び AUC を推定可能と考える（「プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg」審査報告書〈平成 12 年 10 月 27 日〉）。また、国内腎移植患者を対象としたプログラフカプセルからプログラフ顆粒への切替え試験、及び国内腎移植患者を対象として移植 2 日前よりプログラフ顆粒を投与する初回治療の試験において、プログラフ顆粒はプログラフカプセルと同様の有効性及び安全性が認められている（「プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg」審査報告書〈平成 12 年 10 月 27 日〉）。

以上を踏まえると、腎移植の 3 日以上前からプログラフ顆粒の投与を開始した場合においても、全血中本薬トラフ濃度をモニタリングしながら用量調節を行うことにより、プログラフカプセルと同様の有効性及び安全性が期待できると考えられることから、プログラフ顆粒の腎移植に関する用法をプログラフカプセルと同様に変更することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

プログラフ顆粒は、腎移植に対してプログラフカプセルと同一の用法・用量で承認されており、血中トラフ濃度に基づく用量調節を行った場合のプログラフ顆粒の有効性及び安全性は確認されている（「プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg」審査報告書〈平成 12 年 10 月 27 日〉）。また、プログラフカプセルにおいて、本薬の血中トラフ濃度は、臓器移植後の拒絶反応発生リスクの大きさや本薬に起因する有害事象の発現と関連する（J Clin Pharmacol 2001; 41: 542-51、Transplantation 1996; 62: 920-6 等）ため、本薬は血中トラフ濃度を定期的に測定し用量調節しながら投与する薬剤であることも踏まえると、腎移植の 3 日以上前からプログラフ顆粒を投与した場合でも、プログラフカプセルと同様に一定の有効性は期待でき、安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考えられる。したがって、プログラフ顆粒をプログラフカプセルと同様に腎移植前 3 日以上前から投与可能とすることは妥当と考える。

7.R.3 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の医薬品リスク管理計画について、以下のように説明している。

T2 試験における有害事象の発現状況は、既存の本薬の安全性プロファイルと大きく異なる傾向はなく、新たなリスクは認められていないと考える。したがって、用法・用量の変更に伴う新たな安全性上の懸念はなく、追加の医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要であり、医薬品リスク管理計画の策定は不要と考える。

機構は、申請者の説明は妥当であり、本薬について医薬品リスク管理計画を策定せず、通常の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することで問題はないと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目を腎移植の3日以上前から投与した際の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 11 月 10 日

申請品目

[販 売 名]	①プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg ②プログラフカプセル 5 mg ③プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg ④グラセプターカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同カプセル 5 mg
[一 般 名]	タクロリムス水和物
[申 請 者]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	令和 5 年 4 月 6 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、本薬の有効性及び安全性に関する機構の判断(審査報告(1)の「7.R.1 国内第 III 相試験(T2 試験)の結果について」の項参照)は、専門委員から支持された。

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)「7.R.2 用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の腎移植に係る用法・用量について、申請時の用法・用量のとおり、以下のように設定することが適切と判断した。

【用法・用量】(腎移植に係る記載のみ抜粋)

プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同カプセル 5 mg、同顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg
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。

グラセプターカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同カプセル 5 mg

腎移植の場合

通常、移植2日前より初期には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。

(下線部追加、取消線部削除)

1.3 製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.3 製造販売後の検討事項について」の項に記載したように、現時点では医薬品リスク管理計画を策定せず、通常の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することで問題はないとする機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点において、本薬の医薬品リスク管理計画の策定は不要であり、通常の医薬品安全性監視活動の中で、今後新たな問題点が生じた場合に追加の医薬品安全性監視活動等の要否を検討することが妥当と判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

① プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 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、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

② 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、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. 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）

③ プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 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、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 グラセプターカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同カプセル 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、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

(変更なし)

[用法及び用量]

① プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg

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。

膵移植の場合

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。

②プログラフカプセル5 mg

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。

膵移植の場合

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。

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。

③ プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg

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少量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.05~0.15 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。

膵移植の場合

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少量で維持する。

小腸移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15 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少量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06 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。

④ グラセプターカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同カプセル 5 mg

腎移植の場合

通常、~~移植 2 日前より~~初期には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。

肝移植の場合

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。

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、脾移植、小腸移植、骨髄移植)

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。

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。

(下線部追加、取消線部削除)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
CDCXM	Complement-dependent cytotoxicity crossmatch	補体依存性細胞傷害クロスマッチ
C _{max}	Maximum observed concentration of drug	最高薬物濃度
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DSA	Donor-specific antibody	ドナー特異的抗体
FCXM	Flow cytometry crossmatch	フローサイトメトリークロスマッチ
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HLGT	High level group term	高位グループ語
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PT	Preferred term	基本語
SMQ	Standard MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
T2 試験	—	DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1: C2B8-T2 試験)
TAS	Tacrolimus analysis set	タクロリムス解析対象集団
	—	
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	タクロリムス