再審査報告書

令和6年8月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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
有 効 成 分 名	タクロリムス水和物
申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<ol style="list-style-type: none"> 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. <u>多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量 ※	<u>〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合〉</u> <u>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。</u>
承 認 年 月 日 ※	<u>平成 25 年 6 月 14 日</u>
再 審 査 期 間 ※	<u>10 年</u>
承 認 条 件	なし
備 考	※今回の再審査対象のみを示す。今回の再審査対象外の用法・用量、承認年月日等は別添1参照。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

プログラフカプセル 0.5 mg 及び同カプセル 1 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者に対する長期特定使用成績調査)	
目的	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性の確認
重点調査項目	心機能障害、腎機能障害、耐糖能障害、膵機能障害、感染症、リンパ腫、精神神経系障害
調査方法	中央登録方式
対象患者	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者
実施期間	6年間 (平成 26 年 1 月～令和 2 年 1 月)
目標症例数	100 例 (多発性筋炎に合併する間質性肺炎患者 20 例以上)
観察期間	3 年間
実施施設数	50 施設
収集症例数	175 例 (多発性筋炎患者：47 例、皮膚筋炎患者：128 例)
安全性解析対象症例数	174 例
有効性解析対象症例数	174 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 174 例における主な (MedDRA 基本語別の発現割合 5.0%以上) 副作用発現状況は表 2 のとおりであった。直接の比較は困難であるが、承認時までの臨床試験 (IICT-FK506-01 試験) における副作用発現割合は 100% (25/25 例) であり、特定使用成績調査の副作用発現割合は 73.6% (128/174 例) であった。特定使用成績調査の重篤な副作用の発現割合 29.9% (52/174 例) についても、承認時までの臨床試験の 36.0% (9/25 例) を上回ることはなかった。

個々の副作用について、肺炎及び腎機能障害は承認時までの発現割合 (それぞれ 0%及び 8.0%) を上回り、その原因として臨床試験では除外されていたハイリスク患者 (75 歳以上の患者、糖尿病を合併する患者、血清クレアチニン高値) が含まれたことで副作用発現が多くなったものと考えられた。肺炎等の感染症については、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」にて、腎機能障害は添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等にて注意喚起を行っている。

以上の検討から、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表2 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合 (%)
感染症および寄生虫症	50	28.7
帯状疱疹	9	5.2
肺炎	9	5.2
代謝および栄養障害	46	26.4
糖尿病	15	8.6
精神障害	16	9.2
不眠症	13	7.5
神経系障害	19	10.9
振戦	13	7.5
血管障害	18	10.3
高血圧	16	9.2
腎および尿路障害	29	16.7
腎機能障害	21	12.1

MedDRA/J version 24.0

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目の副作用発現状況は表3のとおりであり、承認時までの臨床試験を上回ることはなかった。また、本剤投与期間別の副作用状況は表4のとおりであり、投与期間が延長した場合の副作用の発現状況に問題は認められなかった。

なお、承認時に製造販売後調査で収集することとされた、ステロイド剤との併用時の安全性及び長期予後については、全症例が当該薬を併用した症例であったことから、併用有無別の検討はできなかったが、長期投与症例も含め承認時までの臨床試験と比較して副作用発現状況に問題はなかった。

以上のことから、いずれの患者の安全性についても特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

表3 重点調査項目である副作用の発現状況

	特定使用成績調査	承認時までの臨床試験 (IICT-FK506-01 試験)
安全性解析対象症例数	174 例	25 例
重点調査項目	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
心機能障害	7 (4.0%)	7 (28.0%)
腎機能障害	32 (18.4%)	8 (32.0%)
耐糖能障害	30 (17.2%)	19 (76.0%)
膵機能障害	2 (1.1%)	3 (12.0%)
感染症	51 (29.3%)	19 (76.0%)
リンパ腫	0	0
精神神経系障害	28 (16.1%)	13 (52.0%)

重点調査項目の定義は別添2参照

MedDRA/J version 24.0

表4 投与期間延長に伴う副作用の発現状況の推移

検討事項	投与症例数	発現症例数 (発現割合%)
長期投与 (副作用発現時期)	6 カ月以内	174
	6 カ月超～12 カ月以下	138
	12 カ月超～18 カ月以下	124
	18 カ月超～24 カ月以下	119
	24 カ月超～30 カ月以下	113
	30 カ月超	107
		95 (54.6)
		32 (23.2)
		24 (19.4)
		17 (14.3)
		14 (12.4)
		14 (13.1)

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 472 例 631 件、予測できない重篤な副作用は 309 例 373 件、予測できない非重篤な副作用は 293 例 340 件であった。なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 5 のとおりであった。薬物相互作用関連（薬物相互作用、薬物濃度増加等）については、詳細不明な症例以外は既に添付文書の相互作用に記載している CYP3A4 の関与が疑われる症例が多く、新たに注意が必要な相互作用はなかった。その他の副作用に関しても、原疾患、本剤以外の要因、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤との関連性が明確な症例の集積は認められていないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類※	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	579	713	309	373	293	340
免疫系障害	21	22	19	20	2	2
移植拒絶反応	13	14	13	14	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	72	79	61	66	12	13
間質性肺疾患	36	36	35	35	1	1
胃腸障害	99	105	41	44	58	61
便秘	8	8	0	0	8	8
嚥下障害	37	37	9	9	28	28
筋骨格系および結合組織障害	25	28	14	17	11	11
筋痙縮	7	7	0	0	7	7
一般・全身障害および投与部位の状態	60	62	23	23	37	39
死亡	9	9	9	9	0	0
状態悪化	6	6	4	4	2	2
体調不良	9	10	2	2	7	8
薬物相互作用	14	14	0	0	14	14
臨床検査	135	139	15	15	120	124
免疫抑制剤濃度増加	7	7	0	0	7	7
薬物濃度減少	33	33	0	0	33	33
薬物濃度上下変動	5	5	0	0	5	5
薬物濃度増加	46	47	2	2	44	45
外科および内科処置	24	24	23	23	1	1
入院	7	7	7	7	0	0

※：5 件以上発現した副作用とその器官別大分類を示す

MedDRA/J version 26.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査の有効性解析対象 174 例における累積生存割合は表 6 のとおりであった。直接の比較は困難であるが、3 年後まで全体集団の累積生存率は承認時までの国内臨床試験（HICT-FK506-01 試験）における 52 週後の累積生存率 88.0%（22/25 例）を下回ることはなかった。疾患別の累積生存割合では、皮膚限局型皮膚筋炎（以下、「CADM」）症例が他と比較して低かったが、CADM は急性型の間質性肺炎を高頻度で合併し、既存治療に抵抗性を示す生命予後が特に不良な

集団であることによるものと考えられた。また、承認時に製造販売後調査で収集することとされた、長期予後、呼吸機能検査及び胸部 CT 所見の評価結果は表 7 及び表 8 のとおりであり、改善傾向であるか、若しくは著しい低下はなく維持される傾向が認められた。

以上の検討から、本剤の有効性について、現時点において新たな対応が必要となるような問題は認められないと判断した。

表 6 本剤投与以降の累積生存割合の推移

対象集団	症例数	6 カ月	1 年	2 年	3 年
全体	174	93 (150)	92 (139)	90 (126)	89 (109)
多発性筋炎 (PM)	46	98 (39)	98 (37)	98 (32)	94 (26)
皮膚筋炎 (DM)	128	91 (111)	90 (102)	88 (94)	87 (83)
CADM	64	84 (52)	84 (48)	81 (45)	79 (41)
CADM 以外の DM	64	98 (59)	97 (54)	95 (49)	95 (42)

各評価時点について、累積生存割合 (%) (評価対象症例数) で記載

表 7 本剤投与以降の肺機能検査値の推移

測定時期	%FVC [※]		%DLco [※]		%VC [※]	
	症例数	%FVC	症例数	%DLco	症例数	%VC
投与開始日	117	78.8±19.8	57	70.3±31.7	91	78.0±19.5
1 カ月後	53	78.3±21.7	26	77.0±41.5	47	77.0±21.7
3 カ月後	26	83.0±18.1	12	86.9±45.0	22	83.0±18.9
6 カ月後	37	85.9±16.7	20	72.7±28.7	33	88.1±16.7
1 年後	43	89.6±23.5	20	69.9±22.1	39	89.5±22.7
2 年後	23	92.6±16.6	11	66.2±14.2	18	91.2±14.8
3 年後	19	77.4±17.7	11	58.4±30.8	18	74.9±17.5

各測定値は平均値±標準偏差で記載

※ 年齢、性別、身長に基づく標準値 (以下、「標準値」) に対する努力性肺活量 (FVC)、一酸化炭素肺拡散能 (DLco) 又は肺活量 (VC) の割合

表 8 本剤投与以降の胸部 CT 所見改善度 (投与開始時と比較) の推移

評価時期	症例数	改善	変化なし	悪化	未実施
全体					
1 カ月後	164	85 (50.6)	25 (15.2)	9 (5.5)	47 (28.7)
3 カ月後	143	63 (44.1)	15 (10.5)	7 (4.9)	58 (40.6)
6 カ月後	138	67 (48.6)	16 (11.6)	3 (2.2)	52 (37.7)
1 年後	124	73 (58.9)	15 (12.1)	3 (2.4)	33 (26.6)
2 年後	113	54 (47.8)	7 (6.2)	5 (4.4)	47 (41.6)
3 年後	92	37 (40.2)	9 (9.8)	6 (6.5)	40 (43.5)
PM					
1 カ月後	44	17 (38.6)	7 (15.9)	0	20 (45.5)
3 カ月後	37	8 (21.6)	4 (10.8)	0	25 (67.6)
6 カ月後	36	13 (36.1)	3 (8.3)	1 (2.8)	19 (52.8)
1 年後	32	11 (34.4)	5 (15.6)	1 (3.1)	15 (46.9)
2 年後	28	10 (35.7)	4 (14.3)	1 (3.6)	13 (46.4)
3 年後	22	5 (22.7)	2 (9.1)	3 (13.6)	12 (54.5)
DM					
1 カ月後	120	66 (55.0)	18 (15.0)	9 (7.5)	27 (22.5)
3 カ月後	106	55 (51.9)	11 (10.4)	7 (6.6)	33 (31.1)
6 カ月後	102	54 (52.9)	13 (12.7)	2 (2.0)	33 (32.4)
1 年後	92	62 (67.4)	10 (10.9)	2 (2.2)	18 (19.6)
2 年後	85	44 (51.8)	3 (3.5)	4 (4.7)	34 (40.0)
3 年後	70	32 (45.7)	7 (10.0)	3 (4.3)	28 (40.0)

改善度は担当医が改善、変化なし、悪化で判定した

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 66 件、研究報告は 14 件であり（表 9）、各措置報告に対する対応は以下のとおりである。

- ・措置報告①の下線部：本剤の腎移植の拒絶反応の抑制効能の用法・用量の一部変更承認時（令和 5 年 12 月 22 日付け）に併せて添付文書の該当項目に追記した。
- ・措置報告①の F)自然流産発生に関する注意喚起：承認時には「禁忌」に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を記載していたが、「使用上の注意」の改訂について（平成 30 年 7 月 10 日付け薬生安発 0710 第 1 号）に伴い、「禁忌」から削除し、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項にて、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与するよう注意喚起を改訂した。
- ・措置報告③：令和 2 年 10 月 6 日付けで機構のホームページに「製薬企業からの医薬品の安全使用（取り違え等）に関するお知らせ」を掲載し、注意喚起を行った。

上記以外の措置報告及び研究報告については、いずれも情報入手時点で添付文書改訂に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<p>① 以下の海外タクロリムス（以下、表内では「本薬」）製剤の添付文書の改訂（追記）（64 件、複数国、平成 25 年 7 月～令和 5 年 6 月）</p> <p>A) Box warning：「1. 免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師、十分な検査施設及び医療従事者を備えている医療施設での患者管理、維持療法を行う場合の経過観察に必要な情報の収集」、「2.免疫抑制による感染の感受性上昇、リンパ腫及び皮膚癌等の悪性腫瘍発生の可能性」、「3. 臨床試験において女性肝移植患者における死亡率の上昇が認められたことによる肝移植に対する使用」</p> <p>B) Contraindications：シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者、カリウム保持性利尿薬投与中の患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人</p> <p>C) Special warnings and precautions for use：赤芽球癆、製剤切り換え、可逆性後白質脳症症候群、BK ウイルス腎症、進行性多巣性白質脳症、消化管穿孔、自動車運転及び機械操作、セントジョーンズ・ワートを含む植物由来製剤、ワクチン効果減弱、腎毒性、カリウムの大量摂取又はカリウム保持性利尿薬の併用、シクロスポリンとの併用、カプセル剤のプリントインク成分、注射剤におけるアナフィラキシー様反応、<u>Schisandra sphenanthera</u> 抽出物との併用、急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の有効性及び安全性は確立されていない、小児や高齢者における安全性や 28 週を超える長期投与時の安全性は確立されていない、心不全や腎障害、心室肥大、悪性皮膚変化、感染症（B 型肝炎ウイルスの再活性化及び進行性多巣性白質脳症に関する注意喚起を含む）、強力な CYP3A4 阻害剤及び誘導体との薬物相互作用、QT 延長及びトルサード・ド・ポアン、意図しない剤形変更による投薬過誤、日和見感染症を含む感染症（項目名の変更）、ウイルス性肝炎、眼障害、<u>TMA</u>（<u>HUS</u>、<u>TTP</u> を含む）、P 糖タンパク質、サイトメガロウイルス感染症、調剤中の直接接触</p> <p>D) Undesirable effects：赤芽球癆、無顆粒球症、溶血性貧血、QT 延長、トルサード・ド・ポアン、<u>TMA</u>、視神経症、発熱性好中球減少症、四肢の痛み、サイトメガロウイルス感染症</p> <p>E) Interaction with other medicinal products and other forms of interactions：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ HIV プロテアーゼ阻害剤 ・ C 型肝炎ウイルスプロテアーゼ阻害剤 ・ CYP3A4 代謝に影響する薬剤併用時の注意喚起を含む QT 延長のモニタリングに関する注意喚起 ・ CYP3A4 阻害剤の薬剤名の事例（レテルモビル、アミオダロン、エリスロマイシン、
------	---

	<p>Schisandra sphenanthera 抽出物)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CYP3A4 代謝を変化させる可能性のある物質との併用 ・ ミコフェノール酸のシクロスポリンとの併用療法からの切り換え ・ 本薬に影響を与える医薬品 (カスポファンギン、高カリウム血症に関する注意喚起、flucloxacillin、直接作用型抗ウイルス剤療法) ・ 本薬と mTOR 阻害剤の併用による TMA (HUS、TTP を含む) 発現リスク ・ cannabidiol (P 糖タンパク質阻害剤) との相互作用 <p>F) Pregnancy and lactation : 自然流産発生、動物実験における胎児毒性に基づく妊婦・授乳婦への注意喚起</p> <p>G) Pharmacological properties : CYP3A5 (代謝経路に追加)</p> <p>H) Posology and method of administration : 意図しない剤形変更による投薬過誤への注意喚起</p> <p>② 許可更新時の規制当局の指示に基づく、添付文書への各種副作用の追記 (中国、平成 27 年 5 月)</p> <p>③ 意図しない剤形変更による移植片拒絶反応等の副作用に関する Safety alerts の発出 (カナダ、令和元年 8 月)</p>
研究報告	<p>本薬に関する以下の研究結果の報告</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 肝移植奏功患者の悪性腫瘍発生率 (平成 26 年 3 月)。 ② 腎移植患者の重度非感染性下痢の発現率 (平成 26 年 5 月～6 月)。 ③ 肝移植患者の肝細胞癌再発 (平成 26 年 8 月)。 ④ 肝移植患者の移植後獲得食物アレルギーの発現率 (平成 26 年 10 月)。 ⑤ 腎移植患者における CYP3A5 遺伝子型と移植後 1 カ月以内の急性拒絶反応及び副作用の関連性 (平成 27 年 10 月)。 ⑥ 関節リウマチ患者における悪性リンパ腫発生のリスク因子 (2 件、平成 27 年 11 月、平成 28 年 2 月)。 ⑦ 本薬と悪性腫瘍、冠動脈炎、催奇形性及び肺アスペルギウス症に関する各種動物モデルを用いた非臨床試験 (4 件 [各 1 件]、平成 28 年 2 月～平成 29 年 10 月) ⑧ 腎移植患者における FOXP3 遺伝子多型と本薬誘発急性腎毒性の関連性 (平成 28 年 11 月) ⑨ 肝移植患者における本薬と腎機能及び心血管疾患の発生リスク (平成 29 年 9 月) ⑩ 初回肝移植患者の本薬濃度と移植片喪失及び死亡 (平成 29 年 11 月)

TMA : 血栓性微小血管症、CYP : チトクローム、HUS : 溶血性尿毒症症候群、TTP : 血栓性血小板減少性紫斑病、HIV : ヒト免疫不全ウイルス、mTOR : 哺乳類ラパマイシン標的蛋白質

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上

今回の再審査対象以外の効能・効果に関する情報

販 売 名	① プログラフカプセル 1 mg ② プログラフカプセル 0.5 mg
承認の効能・効果 (今回の再審査対象の効能・効果以外)	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）
承認の用法・用量	<p>〈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。</p> <p>〈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。</p> <p>〈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。</p> <p>〈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。</p> <p>〈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。</p> <p>〈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。</p> <p>〈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。</p> <p>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</p>

	<p>える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。</p> <p>〈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。</p> <p>〈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。</p> <p>〈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。</p> <p>〈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。</p>
承認年月日	<p>① 1a. 平成 5 年 4 月 2 日 (対象効能・効果は肝移植)</p> <p>① 2a. 平成 6 年 7 月 1 日 (効能・効果、用法・用量の追加：移植片対宿主病)</p> <p>② 平成 8 年 4 月 16 日 (剤形追加)</p> <p>1b. 平成 8 年 4 月 16 日 (効能・効果、用法・用量の追加：腎移植)</p> <p>2b. 平成 11 年 4 月 30 日 (効能・効果の追加：拒絶反応を追加)</p> <p>3a. 平成 12 年 9 月 22 日 (効能・効果、用法・用量の追加)</p> <p>1c. 平成 13 年 6 月 20 日 (効能・効果、用法・用量の追加：心移植)</p> <p>1d. 平成 15 年 1 月 31 日 (効能・効果、用法・用量の追加：肺移植)</p> <p>1e. 平成 17 年 1 月 19 日 (効能・効果、用法・用量の追加：膵移植)</p> <p>4. 平成 17 年 4 月 11 日 (効能・効果、用法・用量の追加)</p> <p>5. 平成 19 年 1 月 26 日 (効能・効果、用法・用量の追加)</p> <p>6. 平成 21 年 7 月 7 日 (効能・効果、用法・用量の追加)</p> <p>3b. 平成 21 年 10 月 16 日 (効能・効果の変更：対象患者の前治療等の限定を解除)</p> <p>1f. 平成 23 年 7 月 26 日 (効能・効果、用法・用量の追加：小腸移植)</p>
再審査期間	<p>① 1a. 10 年</p> <p>① 2a. 10 年</p> <p>② 1a.の残余期間 (平成 8 年 4 月 16 日～平成 15 年 4 月 1 日) 及び 2a の残余期間 (平成 8 年 4 月 16 日～平成 16 年 6 月 30 日)</p> <p>1b. 10 年</p> <p>2b. 2a の残余期間 (平成 11 年 4 月 30 日～平成 16 年 6 月 30 日)</p> <p>3a. 10 年</p> <p>1c. 10 年</p> <p>1d. 1c.の残余期間 (平成 15 年 1 月 31 日～平成 23 年 6 月 19 日)</p> <p>1e. 1c.の残余期間 (平成 17 年 1 月 19 日～平成 23 年 6 月 19 日)</p> <p>4. 4 年</p> <p>5. 10 年</p> <p>6. 4 年</p> <p>3b. 4 年</p> <p>1f. なし</p>
備考	<p>※：今回の再審査申請後、令和 5 年 12 月 22 日付け承認の一部変更により、下線部は削除されている。</p>

重点調査項目の定義

各重点調査項目の定義において、MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ とする。	
重点調査項目	定義
心機能障害	PT：心房細動、心不全、動悸、頻脈
腎機能障害	PT：血中クレアチニン増加、腎障害、腎機能障害、急性腎障害
耐糖能障害	PT：血中ブドウ糖増加、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、耐糖能障害、高血糖、2 型糖尿病、ステロイド糖尿病
脾機能障害	PT：脾癌、脾臓障害
感染症	PT：虫垂炎、体部白癬、気管支炎 [*] 、気管支肺炎アスペルギルス症、蜂巣炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、感染性皮膚炎、爪の皮膚糸状菌症、憩室炎、真菌感染、胃腸炎 [*] 、歯肉炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、インフルエンザ、上咽頭炎、食道カンジダ症、口腔カンジダ症、咽頭炎、肺炎、敗血症、扁桃炎、上気道感染、尿路感染、サイトメガロウイルス検査陽性、全身性真菌症、サイトメガロウイルス感染再燃、サイトメガロウイルス血症、サルモネラ性菌血症、B 型肝炎 DNA 測定陽性、細菌性肺炎、真菌性肺炎、非定型マイコバクテリア感染、感染性胆嚢炎、陰部帯状疱疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、感染性胆管炎 ([*] ：担当医によって「感染症」と判断された事象)
リンパ腫	SMQ：「悪性リンパ腫」(広域)に包含される PT
精神神経系障害	PT：不安、脳出血、脳梗塞、譫妄、アルツハイマー型認知症、てんかん、頭痛、感覚鈍麻、不眠症、神経痛、緊張性頭痛、振戦、物質誘発性精神病性障害、味覚障害