

劇薬、処方箋医薬品
注意 - 医師等の処方箋により
使用すること

劇薬、処方箋医薬品
注意 - 医師等の処方箋により
使用すること

免疫抑制剤
タクロリムス水和物注射液

プロGRAF®注射液2mg
プロGRAF®注射液5mg

Prograf® Injection 2mg・5mg

	2 mg	5 mg
承認番号	22300AMX00009	20500AMZ00155
販売開始	2011年5月	1993年6月

貯法：室温保存
有効期間：24箇月

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 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。

〈臓器移植〉

1.2 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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含む）に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者 [10.1 参照]
2.3 カリウム保持性利尿剤投与中の患者 [8.4, 10.1 参照]
2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

	有効成分（1アンプル中）	添加剤（1アンプル中）
プロGRAF注射液 2mg**	日局 タクロリムス水和物 2.04mg (タクロリムスとして2mg)	無水エタノール 適量、 ポリオキシエチレン硬化 ヒマシ油60 80mg
プロGRAF注射液 5mg**	日局 タクロリムス水和物 5.1mg (タクロリムスとして5mg)	無水エタノール 適量、 ポリオキシエチレン硬化 ヒマシ油60 200mg

* 1アンプル0.4mL
** 1アンプル1mL

3.2 製剤の性状

	剤形	色・形状	pH	浸透圧比***
プロGRAF注射液 2mg	注射剤 (無色アンプル)	無色澄明の粘 稠性のある液	4.5~7.5*	1.3~1.7*
プロGRAF注射液 5mg	注射剤 (無色アンプル)	無色澄明の粘 稠性のある液	4.5~7.5**	1.3~1.7**

* 本品0.2mLに生理食塩液を加えて20mLとした液
** 本品1mLに生理食塩液を加えて100mLとした液
*** 生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果

- 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨髄移植〉

5.1 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。

6. 用法及び用量

〈腎移植の場合〉

通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

〈肝移植の場合〉

通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

〈心移植の場合〉

通常、タクロリムスとして1回0.05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

〈肺移植の場合〉

通常、タクロリムスとして1回0.05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

〈脾移植の場合〉

通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

〈小腸移植の場合〉

通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

〈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0.03mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。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。

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。

7.用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 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には全血中濃度を測定すること。
 - 7.2 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。[11.1.2 参照]
 - 7.3 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性はある。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。
- ### 〈肝移植、腎移植及び骨髄移植〉
- 7.4 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。[16.1.3、17.2.1、17.2.2、17.2.6 参照]
- ### 〈骨髄移植〉
- 7.5 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。[11.1.2 参照]
 - 7.6 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。

8.重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品でショック等の重篤な過敏反応の発現が報告されているので使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに中止し、適切な処置をとること。[8.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 ショック等を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。また、投与に際しては0.1%アドレナリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察すること。[8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.3 腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[11.1.2 参照]
- 8.4 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。[2.3、10.1 参照]
- 8.5 高血糖、尿糖等の腎機能障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[11.1.15、11.1.16 参照]
- 8.6 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。[11.1.3 参照]

- 8.7 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。
- 8.8 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.3、11.1.11 参照]
- 8.9 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。[10.2、11.1.14 参照]
- 8.10 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。

〈骨髄移植〉

- 8.11 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。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者
[8.1、8.2、11.1.1 参照]
- 9.1.2 薬物過敏症の既往歴のある患者
[8.2 参照]
- 9.1.3 感染症のある患者
感染症が悪化する可能性がある。[8.8、11.1.11 参照]

9.1.4 肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。[11.1.11 参照]

**9.1.5 C型肝炎直接型抗ウイルス薬が投与される患者

C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、本剤の増量が必要となった症例が報告されており、C型肝炎直接型抗ウイルス薬による抗ウイルス治療に伴い、使用中の本剤の用量調節が必要になる可能性がある。本剤を使用している患者にC型肝炎直接型抗ウイルス薬を開始する場合には、原則、処方医に連絡するとともに、本剤血中濃度のモニタリングを頻回に行うなど患者の状態を十分に観察すること。

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化する可能性がある。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。

9.3 肝機能障害患者

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。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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている¹⁾。ヒトで胎盤を通過することが報告されている²⁾。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある³⁾⁴⁾。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2 参照]

9.7 小児等

特に2歳未満の乳幼児例において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。[11.1.14 参照] 骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。

10. 相互作用

****** 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4及びCYP3A5で代謝される。[16.4.1参照]

10.1 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 [2.4 参照]	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、ネオール) [2.2 参照]	副作用が増強されたとの報告 ⁵⁾ 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。	本剤との併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある ⁵⁾ 。シクロスポリンは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) [2.2 参照]	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。	本剤との併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) トリアムテレン (トリテレン) [2.3、8.4 参照]	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。

**10.2 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 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	腎障害、不整脈等の副作用が発現することがある。併用開始後数日以内に本剤血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察するとともに、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
** レテルモビル	腎障害、不整脈等の副作用が発現することがある。併用開始後数日以内に本剤血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察するとともに、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性が有る。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ため、本剤の血中濃度が低下する。
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。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
** 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。併用が必要な場合には、腎機能と本剤の血中濃度を継続的にモニターし、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** カスポファンギン	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ用量調節等の処置を行う。	機序不明
** mTOR阻害剤 [11.1.6 参照]	移植患者において、mTOR阻害剤との併用は、血栓性微小血管障害の発現リスクを高める可能性があるとの報告がある。	機序不明
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 [8.9 参照]	過度の免疫抑制が起ることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
エブレノン	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）。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 ショック（0.1%未満）

添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油によるショックの発現が報告されているので、観察を十分に行い、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2、9.1.1 参照]

11.1.2 急性腎障害（0.1～5%未満）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）

[7.2、7.5、8.3 参照]

11.1.3 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害（各0.1～5%未満）

心筋障害（ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.4 中枢神経系障害（0.1～5%未満）

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。

11.1.5 脳血管障害（0.1～5%未満）

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うこと。

**11.1.6 血栓性微小血管障害（0.1～5%未満）

溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。[10.2 参照]

11.1.7 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、赤芽球瘻（いずれも頻度不明）

11.1.8 イレウス（0.1～5%未満）

11.1.9 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.10 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～5%未満）

11.1.11 感染症（15%以上）

細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。[8.8、9.1.3、9.1.4 参照]

11.1.12 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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。

11.1.13 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.14 リンパ腫等の悪性腫瘍（0.1～5%未満）

Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に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ある。[8.9、9.7 参照]

11.1.15 膵炎（0.1～5%未満）

[8.5 参照]

11.1.16 糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5%未満）、高血糖（15%以上）

[8.5 参照]

11.1.17 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎臓	腎障害 (BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白) (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	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		CK上昇
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	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	運動失調、幻覚
消化器		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	胸やけ、消化管出血
膵臓		アミラーゼ上昇		
肝臓	肝機能異常 (AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇)			
血液		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	好中球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛		
その他		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	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渴、冷感、胸痛

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での臨床試験及び市販後の調査成績に基づいている。

13. 過量投与

13.1 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⁶⁾⁷⁾。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 アンフルカット時の注意

ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

14.1.2 保管時の注意

冷蔵庫など低温 (10℃以下) に保存すると凝固することがあるが、これは本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が低温で凝固するためであり、溶解後使用して差し支えない。

14.1.3 本剤はアルカリ性で分解されやすいので、特に溶解時強アルカリ性を呈する薬剤 (アシクロビル、ガンシクロビル等) とは混注しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 輸液セット等の使用時の注意

ポリ塩化ビニル (PVC) 製の輸液セット等の使用は避けること。本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60によってPVCの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート (DEHP) が溶出する。また、タクロリムスはPVC製の器具等に吸着する。

14.2.2 輸液ポンプ使用時の注意

本剤の投与には、シリンジポンプ又は流量制御方式の輸液ポンプを使用することが望ましい。なお、滴下制御方式の輸液ポンプを使用すると、ポンプの設定値より実際の液量が少なくなるとの報告があるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の大きさが小さくなると考えられる。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する他の医薬品で高脂血症がみられたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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⁸⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフ注射液0.075mg/kgを静脈内に4時間持続注入したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁹⁾。

t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	Cl* (L/h·kg)	Vdss** (L/kg)	C _{4h} *** (ng/mL)
7.9±5.2	746±314	0.12±0.05	1.010±0.382	78±19

*クリアランス

(平均±S.D.)

**分布容積

***4時間点滴終了時血中濃度

また、プログラフカプセルが術前に投与されていた成人腎移植患者14例に、術後にプログラフ注射液 (平均0.096mg/kg (範囲0.041～0.104mg/kg)) を静脈内に24時間持続注入したときの血中濃度は、注入開始4時間後で30ng/mL、24時間後で38ng/mLであった¹⁰⁾。

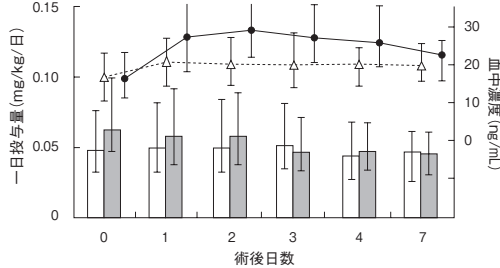
16.1.2 市販後の調査において、小児腎移植患者8例(平均年齢9歳)にプログラフ注射液(平均投与量0.079mg/kg)を24時間持続静脈内投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹¹⁾。

AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	Cl* (L/h·kg)
772 ± 337	0.098 ± 0.0367

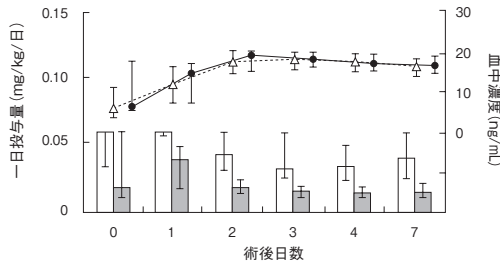
※クリアランス (平均±S.D.)

16.1.3 市販後の調査において得られた移植初期もしくは投与開始初期の1日投与量と血中濃度は次のとおりであった^{12)~14)}。[7.4 参照]

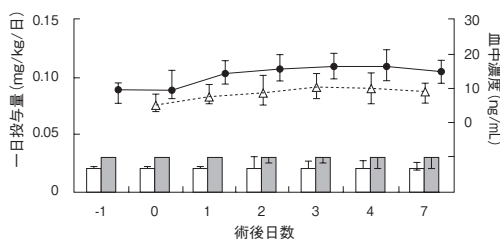
腎移植



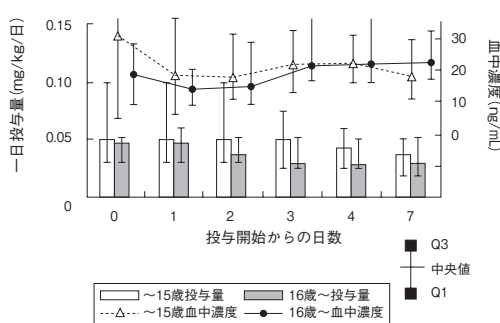
肝移植



骨髄移植(予防)



骨髄移植(治療)



16.3 分布

16.3.1 本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上であった。

16.3.2 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⁴⁾(外国人データ)。[9.6 参照]

16.3.3 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¹⁵⁾。

16.4 代謝

** 16.4.1 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4及びCYP3A5で代謝される。[10. 参照]

16.4.2 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¹⁶⁾(外国人データ)。

16.5 排泄

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¹⁷⁾(外国人データ)。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。

16.7 薬物相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈移植領域〉

17.1.1 腎移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内前期第Ⅱ相試験(35例)、国内後期第Ⅱ相試験(69例)、国内第Ⅲ相比較試験(82例)

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⁹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

(2) 国内第Ⅲ相試験

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²⁰⁾。

17.1.2 肝移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内試験

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²¹⁾²²⁾。

17.1.3 心移植における拒絶反応の抑制

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^{23)~26)}(外国人データ)。

17.1.4 肺移植における拒絶反応の抑制

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²⁵⁾²⁷⁾²⁸⁾(外国人データ)。

17.1.5 膵移植における拒絶反応の抑制

膵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²⁹⁾³⁰⁾(外国人データ)。

17.1.6 小腸移植における拒絶反応の抑制

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^{31)~33)}(外国人データ)。

17.1.7 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]

- (1) 国内前期第Ⅱ相試験(21例)、国内後期第Ⅱ相試験(38例)、国内第Ⅲ相比較試験(66例)

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gradeⅡ以上のGVHDの発症は18例(14.4%)であった^{34)~36)}。

[治療投与]

- (2) 国内試験

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³⁷⁾。

17.2 製造販売後調査等

(移植領域)

17.2.1 腎移植における拒絶反応の抑制 [7.4 参照]

- (1) 使用成績調査・小児特別調査・長期特別調査

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³⁸⁾。

17.2.2 肝移植における拒絶反応の抑制 [7.4 参照]

- (1) 使用成績調査

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³⁹⁾。

17.2.3 心移植における拒絶反応の抑制

- (1) 使用成績調査・長期特別調査

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⁴⁰⁾。

17.2.4 肺移植における拒絶反応の抑制

- (1) 特定使用成績調査

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⁴¹⁾。

17.2.5 膵移植における拒絶反応の抑制

- (1) 特定使用成績調査

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⁴²⁾。

17.2.6 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 [7.4 参照]

- (1) 使用成績調査・小児特別調査

[予防投与]

市販後の調査(1999~2004年)におけるgradeⅡ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⁴³⁾。

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。

[治療投与]

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⁴³⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タクロリムスは、T細胞受容体等からのシグナル伝達を介した免疫亢進作用に重要な酵素であるカルシニューリンを阻害することで、サイトカイン産生抑制及びそれに伴う免疫抑制作用を示す⁴⁴⁾。

18.2 *In vitro*作用

18.2.1 T細胞刺激によるT細胞からのインターロイキン(IL)-2及びインターフェロン(IFN)- γ のみならず、腫瘍壊死因子 α 、IL-1 β 及びIL-6等の産生も抑制する^{45)~47)}。

18.2.2 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、免疫系細胞に対する選択性が示されている⁴⁵⁾⁴⁶⁾。

18.3 移植に対する作用

18.3.1 同所性肝移植モデル(カニクイザル⁴⁸⁾、イヌ⁴⁹⁾、ラット⁵⁰⁾)における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.2 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^{51)~53)}。

18.3.3 移植片対宿主病モデル(マウス⁵⁴⁾、ラット⁵⁵⁾)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。

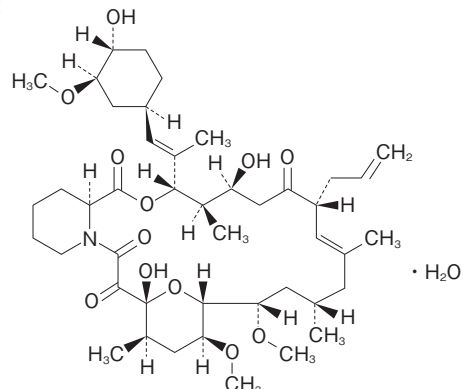
18.3.4 腎移植モデル(ヒビ⁵⁶⁾、イヌ⁵⁷⁾、ラット⁵⁸⁾)、心移植モデル(ラット)⁵⁹⁾、肺移植モデル(イヌ)⁶⁰⁾及び膵移植モデル(イヌ)⁶¹⁾における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

19. 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：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

融点：130~133℃

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。

20. 取扱い上の注意

個装箱開封後は、遮光にて保存すること。

22. 包装

〈プログラフ注射液 2mg〉

0.4mL：アンプル 5 管

〈プログラフ注射液 5mg〉

1 mL：アンプル 5 管

23. 主要文献

- 1) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 1992; 26 (3) : 969-981 [PRG-01148]
- 2) Zheng, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2013; 76 (6) : 988-996 [PRG-36798]
- 3) Coscia, L.A. et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014; 28 (8) : 1174-1187 [PRG-36799]
- 4) Jain, A. et al. : Transplantation 1997; 64 (4) : 559-565 [PRG-05533]
- 5) Fung, J. J. et al. : Transplant. Proc. 1990; 22 (1) Suppl.1 : 6-12 [PRG-00191]
- 6) Curran, C. F. et al. : Transplantation 1996; 62 (9) : 1376-1377 [PRG-04546]
- 7) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997; 35 (4) : 395-399 [PRG-05400]
- 8) 社内報告書：ラット・生殖毒性 (DIR940072)
- 9) 石橋道男 他：移植 1994; 29 (3) : 294-313 [PRG-02352]
- 10) 社内報告書：腎移植患者・薬物動態 (DIR950007)
- 11) 社内報告書：小児腎移植患者・薬物動態 (DIR080173)
- 12) 社内報告書：腎移植患者・薬物動態 (DIR080174)
- 13) 社内報告書：肝移植患者・薬物動態 (DIR080175)
- 14) 社内報告書：骨髄移植患者・薬物動態 (DIR080176)
- 15) Iwasaki, K. et al. : 薬物動態 1998; 13 (3) : 259-265 [PRG-06905]
- 16) Christians, U. et al. : Transplant. Proc. 1991; 23 (6) : 2741-2744 [PRG-00688]
- 17) Venkataramanan, R. et al. : Transplant. Proc. 1991; 23 (6) : 2736-2740 [PRG-00687]
- 18) 深尾 立 他：移植 1994; 29 (6) : 614-631 [PRG-02754]
- 19) 落合武徳 他：移植 1994; 29 (6) : 650-681 [PRG-02756]
- 20) 高橋公太 他：移植 1994; 29 (6) : 682-697 [PRG-02757]
- 21) 上本伸二 他：臨床麻酔 1993; 17 (8) : 1087-1089 [PRG-01833]
- 22) Inomata, Y. et al. : Transplantation 1996; 61 (2) : 247-252 [PRG-03643]
- 23) Reichart, B. et al. : J. Heart Lung Transplant. 1998; 17 (8) : 775-781 [PRG-07233]
- 24) Taylor, D. O. et al. : J. Heart Lung Transplant. 1999; 18 (4) : 336-345 [PRG-07960]
- 25) Mentzer, R. M. Jr. et al. : Transplantation 1998; 65 (1) : 109-113 [PRG-06237]
- 26) Pham, S. M. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996; 111 (4) : 764-772 [PRG-03803]
- 27) Keenan, R. J. et al. : Ann. Thorac. Surg. 1995; 60 (3) : 580-585 [PRG-03344]
- 28) Reichenspurner, H. et al. : Transplantation 1999; 68 (1) : 67-71 [PRG-08173]
- 29) Gruessner, R. W. G. : Clin. Transplant. 1997; 11 (4) : 299-312 [PRG-05540]
- 30) Corry, R. J. et al. : Transplant. Proc. 1998; 30 (2) : 521 [PRG-06437]
- 31) Atkison, P. et al. : Pediatr. Transplant. 1997; 1 (2) : 111-118 [PRG-08067]
- 32) 古川博之 他：今日の移植 1997; 10 (4) : 527-536 [PRG-05378]
- 33) Kareem, M. A. et al. : Ann. Surg. 2009; 250 (4) : 567-581 [PRG-25785]
- 34) 平岡 諱 他：今日の移植 1997; 10 (4) : 593-604 [PRG-05380]

- 35) 金丸昭久 他：今日の移植 1998; 11 (3) : 367-380 [PRG-06465]
- 36) 平岡 諱 他：今日の移植 1998; 11 (5) : 649-676 [PRG-07196]
- 37) 正岡 徹 他：今日の移植 1993; 6 (3) : 313-320 [PRG-01707]
- 38) 社内報告書：腎移植患者・使用成績調査等 (DIR080178)
- 39) 社内報告書：肝移植患者・使用成績調査 (DIR080177)
- 40) 社内報告書：心移植患者・使用成績調査等 (DIR120159)
- 41) 社内報告書：肺移植患者・特定使用成績調査 (DIR120160)
- 42) 社内報告書：脾移植患者・特定使用成績調査 (DIR120161)
- 43) 社内報告書：骨髄移植患者・使用成績調査等 (DIR080179)
- 44) 奥原正國 他：日本農芸化学会誌 1996; 70 (1) : 1-8 [PRG-03740]
- 45) Kino, T. et al. : J. Antibiot. 1987; 40 (9) : 1256-1265 [PRG-00003]
- 46) Sakuma, S. et al. : Br. J. Pharmacol. 2000; 130 (7) : 1655-1663 [PRG-09368]
- 47) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 2001; 1 (4) : 749-757 [PRG-10660]
- 48) Monden, M. et al. : Transplant. Proc. 1990; 22 (1) Suppl.1 : 66-71 [PRG-00207]
- 49) Todo, S. et al. : Transplant. Proc. 1987; 19 (5) Suppl.6 : 64-67 [PRG-00039]
- 50) 稲垣和郎：広島大学医学雑誌 1988; 36 (1) : 81-89 [PRG-00110]
- 51) 岡村直孝：移植 1991; 26 (5) : 436-444 [PRG-00678]
- 52) Mazzaferro, V. et al. : Transplant. Proc. 1990; 22 (1) Suppl.1 : 93-95 [PRG-00216]
- 53) Loreal, O. et al. : Transplant. Proc. 1991; 23 (6) : 2825-2828 [PRG-00715]
- 54) 社内報告書：マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用 (DIR940004)
- 55) Markus, P. M. et al. : Surgery 1991; 110 (2) : 357-364 [PRG-00582]
- 56) Todo, S. et al. : Surgery 1989; 106 (2) : 444-451 [PRG-00091]
- 57) Ochiai, T. et al. : Transplant. Proc. 1987; 19 (5) Suppl.6 : 53-56 [PRG-00035]
- 58) 社内報告書：ラット腎移植モデル・薬理作用 (DIR960009)
- 59) Ochiai, T. et al. : Transplantation 1987; 44 (6) : 734-738 [PRG-00050]
- 60) 和田洋巳 他：今日の移植 1992; 5 (4) : 387-391 [PRG-01270]
- 61) 剣持 敬 他：日本外科学会雑誌 1992; 93 (6) : 626-631 [PRG-01169]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番 1 号
フリーダイヤル 0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号