

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成（一部2018に準拠）

免疫抑制剤

日本薬局方 タクロリムスカプセル

タクロリムスカプセル0.5mg「VTRS」

タクロリムスカプセル1mg「VTRS」

タクロリムスカプセル5mg「VTRS」

TACROLIMUS Capsules

剤形	硬カプセル
製剤の規制区分	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)
規格・含量	タクロリムスカプセル0.5mg「VTRS」 1カプセル中 日局 タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして0.5mg) タクロリムスカプセル1mg「VTRS」 1カプセル中 日局 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして1mg) タクロリムスカプセル5mg「VTRS」 1カプセル中 日局 タクロリムス水和物 5.10mg (タクロリムスとして5mg)
一般名	和名：タクロリムス水和物 (JAN) 洋名：Tacrolimus Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年 2月15日 薬価基準収載年月日：2022年 4月20日 販売開始年月日：2013年 6月21日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本 IF は 2024 年 7 月改訂第 4 版（タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg「VTRS」）・2024 年 7 月改訂第 3 版（タクロリムスカプセル 5mg「VTRS」）の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」に掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」で確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	14
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	14
7. 溶出性	14
8. 生物学的試験法	19
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	19
10. 製剤中の有効成分の定量法	19
11. 力価	19
12. 混入する可能性のある夾雑物	20
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	20
14. その他	20

V. 治療に関する項目	21
1. 効能又は効果	21
2. 効能又は効果に関連する注意	21
3. 用法及び用量	22
4. 用法及び用量に関連する注意	24
5. 臨床成績	27
VI. 薬効薬理に関する項目	34
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	34
2. 薬理作用	34
VII. 薬物動態に関する項目	36
1. 血中濃度の推移・測定法	36
2. 薬物速度論的パラメータ	40
3. 吸収	40
4. 分布	40
5. 代謝	41
6. 排泄	41
7. 透析等による除去率	41
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	42
1. 警告内容とその理由	42
2. 禁忌内容とその理由	43
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
5. 重要な基本的注意とその理由	43
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	45
7. 相互作用	47
8. 副作用	50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
10. 過量投与	54
11. 適用上の注意	54
12. その他の注意	55
IX. 非臨床試験に関する項目	56
1. 薬理試験	56
2. 毒性試験	56

X. 管理的事項に関する項目	57
1. 規制区分	57
2. 有効期間又は使用期限	57
3. 貯法・保存条件	57
4. 薬剤取扱い上の注意点	57
5. 承認条件等	57
6. 包装	57
7. 容器の材質	57
8. 同一成分・同効薬	58
9. 国際誕生年月日	58
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	58
11. 薬価基準収載年月日	58
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	58
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	58
14. 再審査期間	59
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	59
16. 各種コード	59
17. 保険給付上の注意	59
XI. 文献	60
1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	62
XII. 参考資料	63
1. 主な外国での発売状況	63
2. 海外における臨床支援情報	63
XIII. 備考	64
その他の関連資料	64

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タクロリムス水和物は、1984年に筑波山付近で採取された *Streptomyces tsukubaensis* より分離された23員環 macrolide 構造を持つ¹⁾免疫抑制剤である。

タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg・5mg「ファイザー」は、後発医薬品として開発を企画され、薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づく規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2013年2月に承認を得た製剤である。

2017年4月に、タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg「ファイザー」に「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）」に対する効能・効果及び用法・用量が追加承認された。

2022年4月、マイラン製薬株式会社からマイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）へ製造販売移管したため、販売名をタクロリムスカプセル 0.5mg・1mg・5mg「V T R S」に変更した。

2023年12月に、タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg「V T R S」に「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」に対する効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。また2024年6月に、タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg・5mg「V T R S」について「腎移植」に対する用法及び用量の一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 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²⁾。

（「VII-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

2. 誤投与・飲み違い防止のための認識性向上の取り組み

1) 包装（小函、PTPシート）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント*」を採用することで、誤認防止と低視力状態に対応できるように可読性を高めている^{3)~5)}。

2) 規格取り違えを防ぐ試みとして、複数規格の製剤は、上の規格（高用量）がある場合、記載含量の上に▲を配置し、中間の規格がある場合、記載含量の上下に▲▼を配置し、下の規格（低用量）がある場合、記載含量の下に▼を配置している。

3) PTPシートやカプセル剤のデザインを工夫することで識別性を高めた。

4) 患者用説明書を作成している。

3. 重大な副作用として、急性腎障害、ネフローゼ症候群、心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害、中枢神経系障害、脳血管障害、血栓性微小血管障害、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、イレウス、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群、感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、BKウイルス腎症、リンパ腫等の悪性腫瘍、膵炎、糖尿病及び糖尿病の悪化、高血糖、肝機能障害、黄疸が報告されている。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

*「つたわるフォント」は、誤認を防ぐこと、可読性を高めることを目的に、慶應義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

タクロリムスカプセル 0.5mg 「V T R S」

タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」

タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」

(2) 洋名

TACROLIMUS Capsules

(3) 名称の由来

有効成分であるタクロリムスに剤形、含量及び「V T R S」を付した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

タクロリムス水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Tacrolimus Hydrate（JAN）

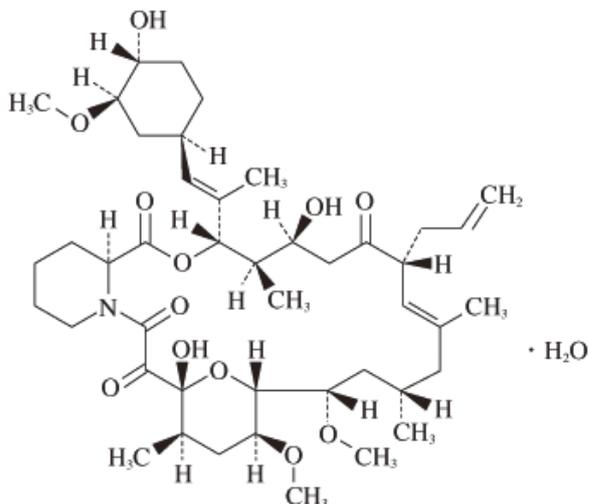
Tacrolimus（INN）

(3) ステム

免疫抑制剤：-imus

免疫抑制剤、ラパマイシン誘導体：-rolimus

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$

分子量 : 822.03

5. 化学名 (命名法)

(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*a.S*)-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, 26a-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

109581-93-3 (Tacrolimus Hydrate)

104987-11-3 (Tacrolimus)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: $-112 \sim -117^\circ$ (脱水物に換算したもの 0.2g, *N,N*-ジメチルホルムアミド, 20mL, 100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法¹⁾

日本薬局方「タクロリムス水和物」確認試験法による。

- (1) 1,3-ジニトロベンゼンによる呈色反応 (Zimmermann 反応)
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (ペースト法)

4. 有効成分の定量法¹⁾

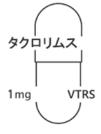
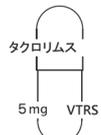
日本薬局方「タクロリムス水和物」定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	外形	重量	色調等
タクロリムスカプセル 0.5mg「VTRS」	 <p>5号硬カプセル</p>	108mg	頭部：淡黄色 胴部：淡黄色
タクロリムスカプセル 1mg「VTRS」	 <p>5号硬カプセル</p>	108mg	頭部：白色 胴部：白色
タクロリムスカプセル 5mg「VTRS」	 <p>4号硬カプセル</p>	160mg	頭部：灰赤色 胴部：灰赤色

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

タクロリムスカプセル 0.5mg「VTRS」

1カプセル中 日局 タクロリムス水和物 0.51mg（タクロリムスとして0.5mg）

タクロリムスカプセル 1mg「VTRS」

1カプセル中 日局 タクロリムス水和物 1.02mg（タクロリムスとして1mg）

タクロリムスカプセル 5mg「VTRS」

1カプセル中 日局 タクロリムス水和物 5.10mg（タクロリムスとして5mg）

(2) 添加物

販売名 成分	タクロリムスカプセル 0.5mg「VTRS」	タクロリムスカプセル 1mg「VTRS」	タクロリムスカプセル 5mg「VTRS」
添加物	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 (カプセル本体) ゼラチン、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム	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 (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム	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 (カプセル本体) ゼラチン、三二酸化鉄、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験^{6)~8)}

試験条件：40±1℃、75±5%RH

① タクロリムスカプセル0.5mg「VTRS」

包装形態：PTP包装（乾燥剤入りアルミピロー）

項及び規格		試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状（淡黄色の硬カプセル剤で、内容物は白色の粉末であった）		適合	適合	適合	適合
確認試験	1,3-ジニトロベンゼンによる呈色反応	適合	適合	適合	適合
	薄層クロマトグラフィー		—	—	
純度試験		適合	適合	適合	適合
水分		適合	—	—	適合
互変異性体		適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験*		適合	—	—	適合
溶出試験** (90分間の溶出率は70%以上)		70.0 ~95.7	—	—	74.7 ~95.3
定量試験 (95.0~105.0%)		97.0 ~101.0	97.0 ~100.3	97.0 ~100.0	97.1 ~100.9

各試験は、各ロット n=3

*：製剤均一性試験は、各ロット n=10×3

**：溶出試験は、各ロット n=6×3

加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、タクロリムスカプセル0.5mg「VTRS」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

② タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」

包装形態：PTP 包装（乾燥剤入りアルミピロー）

項及び規格		試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状（白色の硬カプセル剤で、内容物は白色の粉末であった）		適合	適合	適合	適合
確認試験	1,3-ジニトロベンゼンによる呈色反応	適合	適合	適合	適合
	薄層クロマトグラフィー		—	—	
純度試験		適合	適合	適合	適合
水分		適合	—	—	適合
互変異性体		適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験*		適合	—	—	適合
溶出試験** (60 分間の溶出率は 70%以上)		70.5 ~97.1	—	—	73.5 ~91.1
定量試験 (95.0~105.0%)		97.1 ~101.0	97.0 ~100.7	97.0 ~98.4	97.2 ~100.1

各試験は、各ロット n=3

*：製剤均一性試験は、各ロット n=10×3

**：溶出試験は、各ロット n=6×3

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

③ タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」

包装形態：PTP 包装（乾燥剤入りアルミピロー）

項及び規格		試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状（灰赤色の硬カプセル剤で、内容物は白色の粉末であった）		適合	適合	適合	適合
確認試験	1,3-ジニトロベンゼンによる呈色反応	適合	適合	適合	適合
	薄層クロマトグラフィー		—	—	
純度試験		適合	適合	適合	適合
水分		適合	—	—	適合
互変異性体		適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験*		適合	—	—	適合
溶出試験** (60 分間の溶出率は 75%以上)		83.4 ~96.6	85.5 ~100.9	76.7 ~94.8	89.0 ~102.4
定量試験 (95.0~105.0%)		100.5 ~102.2	97.5 ~99.9	97.9 ~100.8	98.0 ~100.1

各試験は、各ロット n=3

*：製剤均一性試験は、各ロット n=10×3

**：溶出試験は、各ロット n=6×3

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(2) 長期保存試験^{9) ~11)}

試験条件：25±2℃、60±5%RH

① タクロリムスカプセル0.5mg「VTR S」

包装形態：PTP包装（乾燥剤入りアルミピロー）

項及び規格		開始時	6ヵ月後	12ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後
性状 (淡黄色の硬カプセル剤で、 内容物は白色の粉末)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	1,3-ジニトロ ベンゼン試液 による定性反 応	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	薄層クロマト グラフィー						
純度試験 Tautomer I [#] 及びTautomer II ^{##} 以外の類縁物質の総量 (%) (2.0%以下)		0.25 ~0.41	0.35 ~0.44	0.15 ~0.23	0.15 ~0.28	0.33 ~0.45	0.40 ~0.46
水分 (%) (7.0%以下) ^b		—	—	—	5.30 ~5.42	4.87 ~5.50	4.75 ~5.10
互変異性体	Tautomer I [#] (%) (3.0%以下) ^b	—	—	—	0.73 ~2.00	0.87 ~1.21	0.74 ~1.11
	Tautomer II ^{##} (%) (3.0%以下) ^b	—	—	—	1.28 ~2.59	0.99 ~1.64	1.05 ~1.83
製剤均一性試験*		適合	—	適合	適合	—	適合
溶出試験** (%) (溶出率は70%以上) ^c		75.6 ~98.8 ^a	78.9 ~98.8 ^a	83.7 ~97.9 ^a	73.9 ~101.7 ^a	77.4 ~97.2 ^b	73.6 ~101.6 ^b
定量試験 (%) (95.0~105.0%)		97.0 ~101.0	99.4 ~102.2	98.9 ~101.5	97.9 ~101.8	98.1 ~102.1	96.9 ~101.4

各ロット n=3

*:各ロット n=10×3

**:各ロット n=6×3

a:開始時の規格及び試験方法

b:承認時の規格及び試験方法

c:溶出率の測定時間：開始時~24ヵ月後は120分、30及び36ヵ月後は90分

: Tautomer I :

(-)-(5R, 7S, 8R, 9S, 11S, 13E, 15R, 18S, 19R, 20S, 23S)-15-Allyl-3, 3, 8, 18-tetrahydroxy-20-[(E)-2-[(1R, 3R, 4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-7, 9-dimethoxy-5, 11, 13, 19-tetramethyl-21-oxa-1-azabicyclo[21.4.0]heptacos-13-ene-2, 4, 16, 22-tetrone

: Tautomer II :

(-)-(1S, 9S, 12S, 13R, 14S, 17R, 18E, 21S, 23S, 24R, 25S, 27R)-17-Allyl-1, 14-dihydroxy-12-[(E)-2-[(1R, 3R, 4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23, 25-dimethoxy-13, 19, 21, 27-tetramethyl-11, 8-dioxa-4-azabicyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2, 3, 10, 16-tetrone

長期保存試験（25℃、相対湿度60%、36ヵ月）の結果、タクロリムスカプセル0.5mg「VTR S」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

② タクロリムス Capsule 1mg 「V T R S」

包装形態：PTP 包装（乾燥剤入りアルミピロー）

項及び規格		開始時	6 ヶ月後	12 ヶ月後	24 ヶ月後	30 ヶ月後	36 ヶ月後
性状 (白色の硬カプセル剤で、内容物は白色の粉末)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	1,3-ジニトロベンゼン試液による定性反応	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	薄層クロマトグラフィー						
純度試験 Tautomer I # 及び Tautomer II ## 以外の類縁物質の総量 (%) (2.0%以下)		0.27 ~0.39	0.34 ~0.50	0.16 ~0.26	0.18 ~0.34	0.33 ~0.43	0.39 ~0.46
水分 (%) (7.0%以下) ^b		—	—	—	5.06 ~5.36	4.89 ~5.05	4.89 ~5.39
互変異性体	Tautomer I # (%) (3.0%以下) ^b	—	—	—	0.92 ~1.47	1.10 ~1.20	1.11 ~1.21
	Tautomer II ## (%) (3.0%以下) ^b	—	—	—	0.88 ~2.22	0.74 ~0.95	0.87 ~0.97
製剤均一性試験*		適合	—	適合	適合	—	適合
溶出試験** (%) (溶出率は70%以上) ^c		75.2 ~95.8 ^a	77.1 ~100.9 ^a	78.0 ~93.3 ^a	75.2 ~90.0 ^a	73.3 ~94.2 ^b	73.7 ~91.4 ^b
定量試験 (%) (95.0~105.0%)		97.1 ~101.0	99.3 ~100.9	96.8 ~99.4	96.0 ~100.7	98.0 ~101.5	98.0 ~100.2

各ロット n=3

*: 各ロット n=10×3

** : 各ロット n=6×3

a: 開始時の規格及び試験方法

b: 承認時の規格及び試験方法

c: 溶出率の測定時間：開始時~24 ヶ月後は 90 分、30 及び 36 ヶ月後は 60 分

: Tautomer I :

(-)-(5R, 7S, 8R, 9S, 11S, 13E, 15R, 18S, 19R, 20S, 23S)-15-Allyl-3, 3, 8, 18-tetrahydroxy-20-[(E)-2-[(1R, 3R, 4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-7, 9-dimethoxy-5, 11, 13, 19-tetramethyl-21-oxa-1-azabicyclo[21.4.0]heptacos-13-ene-2, 4, 16, 22-tetrone

: Tautomer II :

(-)-(1S, 9S, 12S, 13R, 14S, 17R, 18E, 21S, 23S, 24R, 25S, 27R)-17-Allyl-1, 14-dihydroxy-12-[(E)-2-[(1R, 3R, 4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23, 25-dimethoxy-13, 19, 21, 27-tetramethyl-11, 8-dioxo-4-azabicyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2, 3, 10, 16-tetrone

長期保存試験 (25°C、相対湿度 60%、36 ヶ月) の結果、タクロリムス Capsule 1mg 「V T R S」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

③ タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」

包装形態：PTP 包装（乾燥剤入りアルミピロー）

項及び規格		開始時	6 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後	36 ヶ月後
性状 (灰赤色の硬カプセル剤で、 内容物は白色の粉末)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	1,3-ジニトロ ベンゼン試液 による定性反応	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	薄層クロマト グラフィ						
純度試験 Tautomer I #及びTautomer II ## 以外の類縁物質の総量 (%) (2.0%以下)		0.33 ~0.36	0.41 ~0.45	0.19 ~0.27	0.39 ~0.45	0.20 ~0.29	0.49 ~0.55
水分 (%) (7.0%以下) ^b		—	—	—	—	4.42 ~5.12	4.60 ~5.90
互変異性体	Tautomer I # (%) (3.0%以下) ^b	—	—	—	—	1.47 ~1.78	1.40 ~1.57
	Tautomer II ## (%) (3.0%以下) ^b	—	—	—	—	1.04 ~1.60	1.06 ~1.19
製剤均一性試験*		適合	—	適合	—	適合	適合
溶出試験** (%) (60 分の溶出率は 70%以上) ^c		83.4 ~96.6 ^a	88.6 ~103.2 ^a	87.2 ~94.5 ^a	92.1 ~103.1 ^a	83.4 ~100.6 ^b	86.6 ~99.6 ^b
定量試験 (%) (95.0~105.0%)		100.5 ~102.2	99.5 ~101.2	96.4 ~100.9	100.0 ~101.8	98.3 ~102.7	98.2 ~101.7

各ロット n=3

*: 各ロット n=10×3

** : 各ロット n=6×3

a: 開始時の規格及び試験方法

b: 承認時の規格及び試験方法

c: 24 及び 36 ヶ月後の溶出率は 75%以上

: Tautomer I :

(-)-(5R, 7S, 8R, 9S, 11S, 13E, 15R, 18S, 19R, 20S, 23S)-15-Allyl-3, 3, 8, 18-tetrahydroxy-20-[(E)-2-[(1R, 3R, 4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-7, 9-dimethoxy-5, 11, 13, 19-tetramethyl-21-oxa-1-azabicyclo[21.4.0]heptacos-13-ene-2, 4, 16, 22-tetrone

: Tautomer II :

(-)-(1S, 9S, 12S, 13R, 14S, 17R, 18E, 21S, 23S, 24R, 25S, 27R)-17-Allyl-1, 14-dihydroxy-12-[(E)-2-[(1R, 3R, 4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23, 25-dimethoxy-13, 19, 21, 27-tetramethyl-11, 8-dioxa-4-azabicyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2, 3, 10, 16-tetrone

長期保存試験 (25°C、相対湿度 60%、36 ヶ月) の結果、タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」 は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態の安定性¹²⁾

保存条件：①温度：60℃ 遮光・密閉容器（瓶）
 ②温度：40℃ 遮光・密閉容器（瓶）
 ③湿度：30℃/75%RH 遮光・ガラスカップ開放
 ④光：2000lx（総照射量134万lx・hr）シャーレ開放

測定時期：①、④開始時、2、4週間後
 ②、③開始時、2、4、8、12週間後

試験項目：性状、含量、溶出性

試験回数：性状3回、含量3回、溶出性1回（6ベッセル）

タクロリムスカプセル0.5mg「VTR S」

①温度に対する安定性試験 [60℃]

測定項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
性状	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	100.3 [100.0]	96.9 [96.6]	94.4 [94.1]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	91.7 [87.3-95.3]		72.4 [55.1-83.3]

②温度に対する安定性試験 [40℃]

測定項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
性状	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	100.3 [100.0]	100.0 [99.7]	99.7 [99.4]	100.6 [100.3]	99.4 [99.1]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	91.7 [87.3-95.3]		85.3 [78.7-89.3]	82.9 [78.4-89.4]	84.5 [80.3-89.6]

③湿度に対する安定性試験 [30℃、75%RH]

測定項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
性状	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	100.3 [100.0]	98.3 [98.0]	99.8 [99.5]	99.4 [99.1]	100.9 [100.6]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	91.7 [87.3-95.3]		84.4 [80.7-87.1]	84.0 [80.5-90.0]	87.1 [83.5-95.7]

④光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
性状	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	淡黄色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	100.3 [100.0]	100.1 [99.8]	101.1 [100.8]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	91.7 [87.3-95.3]		81.4 [74.5-91.2]

タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [60°C]

測定項目	測定時期		
	開始時	2 週間	4 週間
性状	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	100.5 [100.0]	100.3 [99.8]	100.1 [99.6]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	93.4 [84.3-98.9]		81.4 [70.8-86.4]

②温度に対する安定性試験 [40°C]

測定項目	測定時期				
	開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
性状	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	100.5 [100.0]	101.7 [101.2]	101.7 [101.2]	101.2 [100.7]	101.0 [100.5]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	93.4 [84.3-98.9]		86.6 [85.3-89.8]	82.8 [74.9-94.1]	87.2 [78.6-91.8]

③湿度に対する安定性試験 [30°C、75%RH]

測定項目	測定時期				
	開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
性状	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	100.5 [100.0]	100.6 [100.1]	101.0 [100.5]	101.6 [101.1]	100.2 [99.7]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	93.4 [84.3-98.9]		87.6 [84.0-90.1]	83.9 [74.6-91.5]	87.8 [73.2-104.9]

④光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期		
	開始時	2 週間	4 週間
性状	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	100.5 [100.0]	96.8 [96.3]	92.5 [92.0]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	93.4 [84.3-98.9]		78.5 [71.9-84.9]

タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [60°C]

測定項目	測定時期		
	開始時	2 週間	4 週間
性状	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	100.2 [100.0]	99.3 [99.1]	99.1 [98.9]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	97.2 [90.3-100.4]		70.8 [52.8-88.8]

②温度に対する安定性試験 [40°C]

測定項目	測定時期				
	開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
性状	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	100.2 [100.0]	100.9 [100.7]	99.3 [99.1]	101.0 [100.8]	98.4 [98.2]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	97.2 [90.3-100.4]		90.6 [87.5-92.1]	96.7 [93.3-100.7]	96.6 [91.7-100.3]

③湿度に対する安定性試験 [30°C、75%RH]

測定項目	測定時期				
	開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
性状	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	100.2 [100.0]	100.3 [100.1]	102.2 [102.0]	99.9 [99.7]	99.4 [99.2]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	97.2 [90.3-100.4]		98.9 [97.0-102.6]	93.5 [84.8-97.7]	96.4 [90.0-101.9]

④光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期		
	開始時	2 週間	4 週間
性状	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末	灰赤色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	100.2 [100.0]	99.7 [99.5]	100.4 [100.2]
溶出性 (%) [最小-最大 (%)]	97.2 [90.3-100.4]		95.4 [90.4-100.1]

※本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

溶出挙動^{13)~15)}

① タクロリムスカプセル 0.5mg 「VTRS」

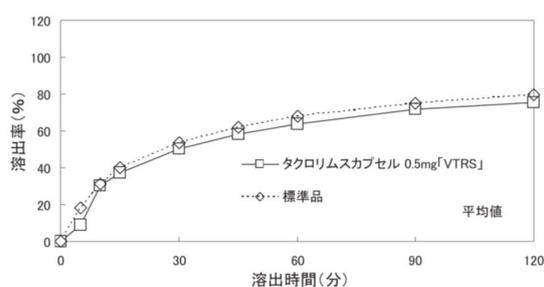
「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成12年2月14日 医薬審第64号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号)に基づき、タクロリムスカプセル 1mg 「VTRS」を標準品としてタクロリムスカプセル 0.5mg 「VTRS」の溶出試験を実施した結果、いずれの試験液においても溶出挙動の同等性が示され、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

試験条件

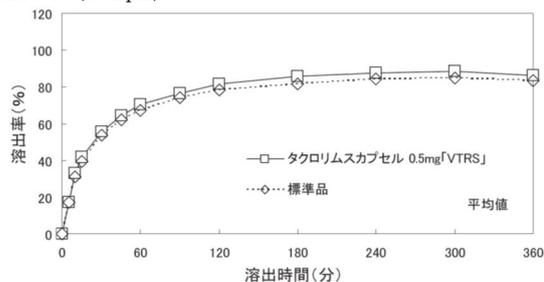
試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2 (日本薬局方溶出試験第1液) pH3.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) pH6.8 (日本薬局方溶出試験第2液) 水	900mL	50rpm
	pH3.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液)	900mL	100rpm

n=12

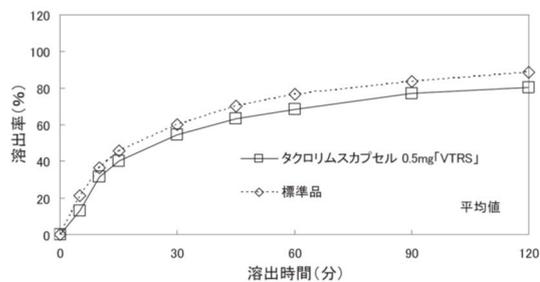
pH1.2 (50rpm)



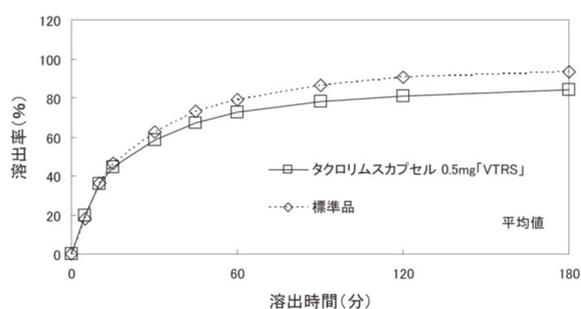
pH3.0 (50rpm)



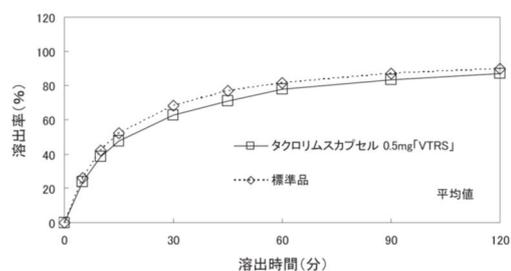
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH3.0 (100rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)											
		5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分	240分	300分	360分
pH 1.2 50 rpm	タクロリムスカプセル0.5mg「VTRS」	8.7 ±9.2	30.4 ±5.3	37.3 ±3.8	50.3 ±3.0	58.0 ±3.8	63.9 ±4.5	71.4 ±5.4	75.4 ±6.6	—	—	—	—
	標準品	18.2 ±2.1	31.3 ±3.3	39.8 ±4.3	53.5 ±5.0	62.0 ±5.4	67.8 ±5.7	74.9 ±6.0	79.7 ±5.9	—	—	—	—
pH 3.0 50 rpm	タクロリムスカプセル0.5mg「VTRS」	17.0 ±5.2	32.7 ±5.6	41.7 ±4.8	55.5 ±5.6	64.2 ±6.2	70.3 ±6.1	76.5 ±7.1	81.5 ±7.3	85.6 ±7.2	87.4 ±8.1	88.3 ±7.8	86.4 ±6.9
	標準品	17.3 ±3.8	31.0 ±4.4	39.4 ±4.8	53.8 ±4.9	61.9 ±5.5	67.3 ±5.2	74.0 ±6.1	78.1 ±6.4	81.5 ±6.9	84.3 ±5.7	84.6 ±6.2	83.5 ±6.2
pH 6.8 50 rpm	タクロリムスカプセル0.5mg「VTRS」	12.9 ±8.3	31.6 ±3.7	40.2 ±3.5	54.6 ±4.7	63.2 ±5.4	68.5 ±5.6	77.1 ±5.5	80.2 ±6.3	—	—	—	—
	標準品	21.4 ±2.9	36.5 ±3.7	45.8 ±2.8	60.1 ±3.1	70.1 ±4.2	76.7 ±4.4	83.7 ±4.6	88.5 ±4.5	—	—	—	—
水 50 rpm	タクロリムスカプセル0.5mg「VTRS」	19.8 ±1.6	35.9 ±2.6	44.6 ±2.6	58.3 ±3.3	67.2 ±5.5	72.5 ±4.2	78.0 ±4.0	80.7 ±4.1	84.2 ±5.2	—	—	—
	標準品	18.0 ±3.9	36.1 ±4.1	46.3 ±3.0	62.7 ±2.8	73.3 ±3.3	79.0 ±2.6	86.4 ±2.7	90.6 ±2.9	93.2 ±3.2	—	—	—
pH 3.0 100 rpm	タクロリムスカプセル0.5mg「VTRS」	23.6 ±3.5	38.6 ±3.5	47.7 ±3.9	62.9 ±4.3	71.1 ±4.4	77.8 ±5.0	83.4 ±5.7	86.8 ±5.0	—	—	—	—
	標準品	25.9 ±2.1	42.1 ±3.7	52.3 ±6.1	68.2 ±8.9	77.1 ±5.9	81.3 ±5.7	86.9 ±5.9	89.8 ±5.9	—	—	—	—

平均値±標準偏差 n=12

② タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」

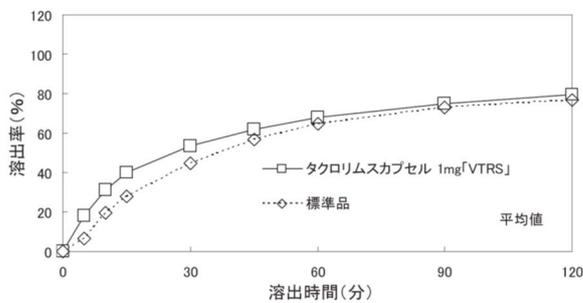
タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」 と標準品の溶出試験を実施した結果、タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」 はいずれの試験液においても溶出挙動が類似し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

試験条件

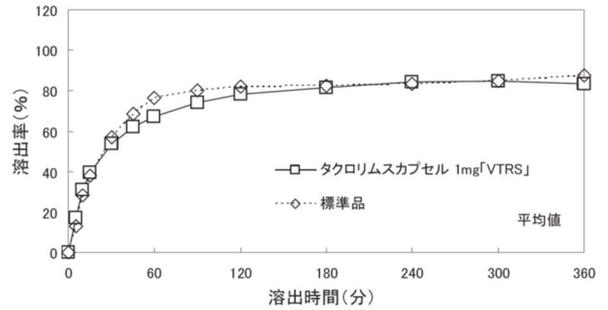
試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2 (日本薬局方溶出試験第1液) pH3.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) pH6.8 (日本薬局方溶出試験第2液) 水	900mL	50rpm
	pH3.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液)	900mL	100rpm

n=12

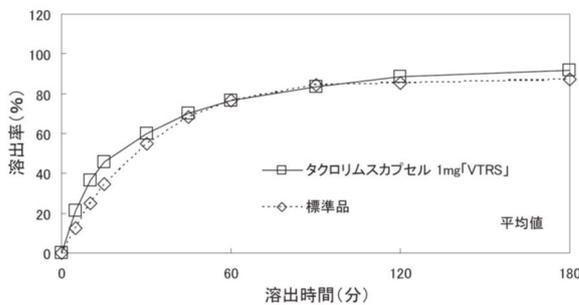
pH1.2 (50rpm)



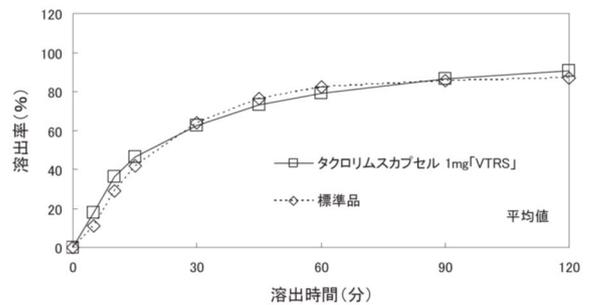
pH3.0 (50rpm)



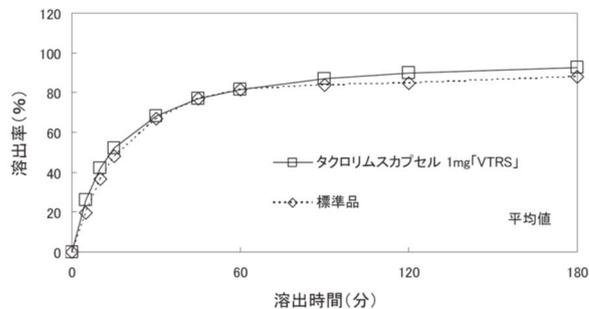
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH3.0 (100rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)											
		5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分	240分	300分	360分
pH 1.2 50 rpm	タクロリムス カプセル1mg 「VTRS」	18.2 ±2.1	31.3 ±3.3	39.8 ±4.3	53.5 ±5.0	62.0 ±5.4	67.8 ±5.7	74.9 ±6.0	79.7 ±5.9	—	—	—	—
	標準品	6.4 ±4.1	19.5 ±8.3	28.1 ±6.5	44.5 ±7.0	56.8 ±6.8	64.7 ±6.9	73.1 ±5.7	76.9 ±6.4	—	—	—	—
pH 3.0 50 rpm	タクロリムス カプセル1mg 「VTRS」	17.3 ±3.8	31.0 ±4.4	39.4 ±4.8	53.8 ±4.9	61.9 ±5.5	67.3 ±5.2	74.0 ±6.1	78.1 ±6.4	81.5 ±6.9	84.3 ±5.7	84.6 ±6.2	83.5 ±6.2
	標準品	12.8 ±7.2	28.3 ±7.5	38.0 ±6.1	56.8 ±7.3	68.5 ±6.1	76.4 ±5.7	80.1 ±4.3	81.9 ±5.1	82.4 ±5.0	83.5 ±4.4	85.0 ±3.8	87.7 ±4.8
pH 6.8 50 rpm	タクロリムス カプセル1mg 「VTRS」	21.4 ±2.9	36.5 ±3.7	45.8 ±2.8	60.1 ±3.1	70.1 ±4.2	76.7 ±4.4	83.7 ±4.6	88.5 ±4.5	91.8 ±4.6	—	—	—
	標準品	12.6 ±2.2	25.0 ±1.6	34.5 ±1.7	54.7 ±2.9	68.3 ±2.6	76.7 ±2.5	84.3 ±2.8	85.4 ±2.8	87.2 ±3.3	—	—	—
水 50 rpm	タクロリムス カプセル1mg 「VTRS」	18.0 ±3.9	36.1 ±4.1	46.3 ±3.0	62.7 ±2.8	73.3 ±3.3	79.0 ±2.6	86.4 ±2.7	90.6 ±2.9	—	—	—	—
	標準品	11.0 ±3.6	28.9 ±3.7	41.7 ±4.0	64.0 ±3.9	76.2 ±3.4	82.5 ±3.4	85.4 ±4.1	86.9 ±3.3	—	—	—	—
pH 3.0 100 rpm	タクロリムス カプセル1mg 「VTRS」	25.9 ±2.1	42.1 ±3.7	52.3 ±6.1	68.2 ±8.9	77.1 ±5.9	81.3 ±5.7	86.9 ±5.9	89.8 ±5.9	92.3 ±5.2	—	—	—
	標準品	19.7 ±4.7	36.7 ±2.3	48.1 ±2.2	66.8 ±5.6	76.9 ±7.1	81.3 ±6.8	83.8 ±4.6	84.7 ±2.6	87.9 ±2.1	—	—	—

平均値±標準偏差 n=12

③ タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」

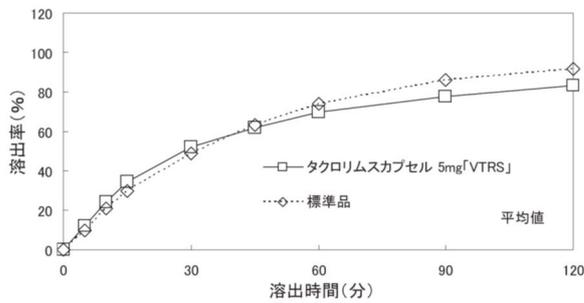
タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」 と標準品の溶出試験を実施した結果、タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」 はいずれの試験液においても溶出挙動が類似し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

試験条件

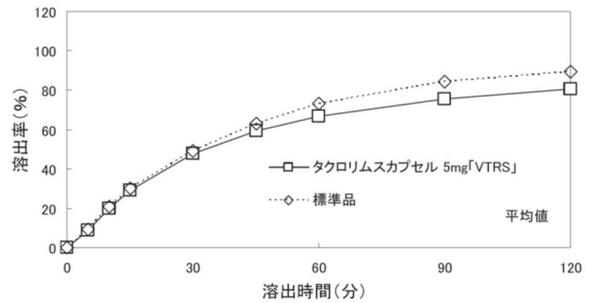
試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2 (日本薬局方溶出試験第1液)	900mL	50rpm
	pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液)		
	pH6.8 (日本薬局方溶出試験第2液)		
	水		
	pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液)	900mL	100rpm

n=12

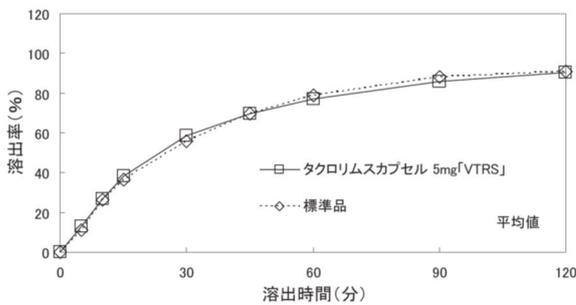
pH1.2 (50rpm)



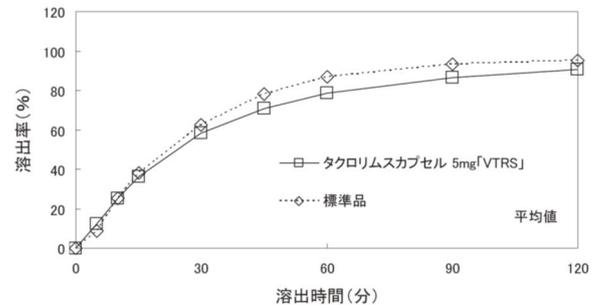
pH5.0 (50rpm)



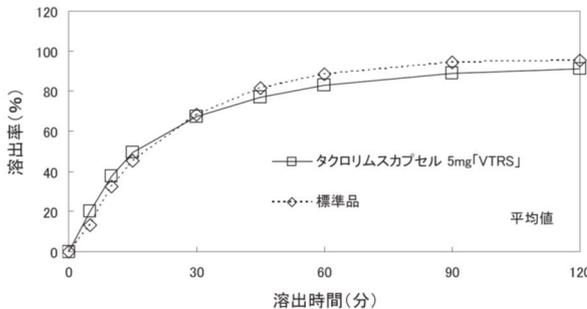
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH5.0 (100rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)							
		5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分
pH 1.2 50 rpm	タクロリムス カプセル5mg 「VTRS」	12.1 ±4.1	24.1 ±5.6	34.2 ±6.5	52.0 ±4.7	61.8 ±4.4	69.6 ±4.8	77.7 ±5.0	83.1 ±4.6
	標準品	9.8 ±2.3	21.0 ±3.4	29.7 ±4.0	48.7 ±4.5	63.3 ±4.5	74.1 ±4.1	86.0 ±3.8	91.5 ±3.6
pH 5.0 50 rpm	タクロリムス カプセル5mg 「VTRS」	8.6 ±2.2	19.7 ±3.8	29.3 ±5.3	47.5 ±4.3	59.1 ±3.6	66.6 ±2.4	75.4 ±3.2	80.7 ±3.3
	標準品	9.1 ±1.5	20.8 ±3.3	30.1 ±4.8	49.2 ±5.2	63.2 ±5.0	73.1 ±4.6	84.5 ±3.8	89.3 ±3.1
pH 6.8 50 rpm	タクロリムス カプセル5mg 「VTRS」	12.7 ±2.6	26.8 ±5.5	38.5 ±5.9	58.7 ±5.4	69.9 ±5.3	77.3 ±4.7	85.9 ±4.9	90.3 ±4.8
	標準品	11.1 ±0.9	26.2 ±1.6	36.6 ±1.8	56.0 ±1.6	69.5 ±2.5	78.9 ±3.4	88.2 ±4.4	91.1 ±5.1
水 50 rpm	タクロリムス カプセル5mg 「VTRS」	12.3 ±2.4	25.3 ±5.1	36.3 ±6.2	58.3 ±4.1	71.0 ±2.9	78.7 ±3.0	86.6 ±4.3	90.6 ±3.9
	標準品	8.9 ±1.9	25.5 ±3.4	38.3 ±4.1	62.4 ±3.5	78.0 ±2.8	86.9 ±2.0	93.5 ±1.3	95.4 ±1.3
pH 5.0 100 rpm	タクロリムス カプセル5mg 「VTRS」	20.3 ±3.5	37.5 ±4.4	49.4 ±3.5	67.5 ±3.0	77.1 ±2.4	82.8 ±2.0	89.0 ±2.1	91.2 ±2.2
	標準品	13.2 ±1.6	32.4 ±2.8	45.4 ±2.1	68.2 ±2.3	81.5 ±2.9	88.3 ±3.2	94.5 ±3.8	95.2 ±3.7

平均値±標準偏差 n=12

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法¹⁶⁾

日本薬局方「タクロリムスカプセル」確認試験による。

1,3-ジニトロベンゼンによる呈色反応 (Zimmermann 反応)

10. 製剤中の有効成分の定量法¹⁶⁾

日本薬局方「タクロリムスカプセル」定量法による。

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg 「V T R S」〉

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、膵移植、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）
- 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

〈タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」〉

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、膵移植、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
- 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）

2. 効能又は効果に関連する注意

〈タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg 「V T R S」〉

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。

〈重症筋無力症〉

5.2 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。本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。

〈関節リウマチ〉

5.3 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。

〈ループス腎炎〉

5.4 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。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.5 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。

5.6 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。

〈タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」〉

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。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.2 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。

5.3 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg 「V T R S」〉

6. 用法及び用量

〈腎移植の場合〉

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 (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が 20ng/mL を超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

〈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。

〈タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」〉

6. 用法及び用量

〈腎移植の場合〉

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 (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

〈タクロリムスカプセル0.5mg・1mg「VTRS」〉

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際には全血中濃度を測定すること。
- 7.2 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。
 - 7.2.1 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; 16.1.8参照]
 - 7.2.2 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。
- 7.3 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。[11.1.1参照]
- 7.4 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。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〉

7.5 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。[17.2.1、17.2.5 参照]

〈骨髄移植〉

7.6 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。[11.1.1 参照]

7.7 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。

〈重症筋無力症〉

7.8 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。

〈関節リウマチ〉

7.9 高齢者には、投与開始 4 週後まで 1 日 1.5mg 投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1 日 3mg に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。[9.8 参照]

〈ループス腎炎〉

7.10 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。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.11 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。

7.12 原則、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。[17.1.12 参照]

7.12.1 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。

7.12.2 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。

7.12.3 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。

7.13 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。

7.14 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。

7.15 通常、3 カ月までの投与とすること。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

7.16 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。

7.17 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。

7.18 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。[17.1.13 参照]

〈タクロリムスカプセル 5mg「VTRS」〉

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際には全血中濃度を測定すること。
- 7.2 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。
 - 7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。[顆粒のカプセルに対する Cmax 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08 ; 16.1.5 参照]
 - 7.2.2 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。
- 7.3 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。[11.1.1 参照]
- 7.4 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。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〉

- 7.5 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。[17.2.1、17.2.5 参照]

〈骨髄移植〉

- 7.6 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。[11.1.1 参照]
- 7.7 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。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 7.8 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。
- 7.9 原則、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。[17.1.8 参照]
 - 7.9.1 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。
 - 7.9.2 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。
 - 7.9.3 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。
- 7.10 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。
- 7.11 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。
- 7.12 通常、3 カ月までの投与とすること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

〈移植領域〉

1) 腎移植における拒絶反応の抑制

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^{17)～20)}。

2) 肝移植における拒絶反応の抑制

国内試験

承認時までの臨床試験において、国内で生体部分肝移植手術を受け、タクロリムス（注射液・カプセル）が投与された24例の6ヵ月累積生存率は65.6%であった。このうち8例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例（16.7%）で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、1990～1995年に国内で生体部分肝移植を受け、タクロリムス（注射液・カプセル）が投与された120例の6ヵ月生存率は81.7%であった^{21)、22)}。

3) 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]

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）の予防を目的にタクロリムス（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22例（17.6%）であった^{23)～25)}。

[治療投与]

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例に対しタクロリムス（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²⁶⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈移植領域〉

①腎移植における拒絶反応の抑制

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 例にタクロリムス（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²⁷⁾。

タクロリムス顆粒を 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。タクロリムス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^{28)、29)}。

国内第Ⅲ相試験

抗ドナー抗体陽性・抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者に、移植 28～7 日前から移植 1 日前までタクロリムスカプセル又はタクロリムス徐放性カプセルを投与した結果、腎移植実施率は 91.7%（22/24 例）であった³⁰⁾。

②肝移植における拒絶反応の抑制

国内試験

タクロリムス顆粒を 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。タクロリムスカプセルからの切り換え例（10 例）での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応が発現した症例は 1/10 例（10.0%）であった^{31)、32)}。

③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]

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）

タクロリムス顆粒を 9 例に投与して検討した結果（1996～1998 年）、gradeⅡ以上の GVHD の発現率は 33.3%（3/9 例）であった³³⁾。

〈ループス腎炎〉（タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg 「V T R S」のみ該当）

国内第Ⅲ相比較試験

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 63 例を対象とし、タクロリムスカプセル群 28 例、プラセボ群 35 例に 28 週間投与した。タクロリムスカプセル群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³⁴⁾。

	タクロリムス群 [n=27]	プラセボ群 [n=34]
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)
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)
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)

^{*}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。

〈潰瘍性大腸炎〉

国内第Ⅲ相比較試験及び国内第Ⅲ相非盲検試験（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者 62 例を対象とし、タクロリムスカプセル群 32 例、プラセボ群 30 例に 2 週間投与した（比較試験）。タクロリムスカプセル群における改善率（DAI スコアによる改善度）は表 1 のとおりであった³⁵⁾。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者 11 例に、タクロリムスカプセルを 2 週間投与した（非盲検試験）。改善率（DAI スコアによる改善度）は 45.5%（5/11 例）であった³⁶⁾。両試験とも用量は 1 回 0.025mg/kg 1 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^{注)}。また、第Ⅲ相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 としてタクロリムスカプセルを最長 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）³⁵⁾ 及び 66.7%（6/9 例）³⁶⁾ 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^{35)、36)}

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）	$D_{new}=D_{old} \times 12.5 / ((C_{12h}+C_{24h}) / 2 \times 3)$
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	$D_{new}=D_{old} \times 12.5 / C^{\$}$
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	$D_{new}=D_{old} \times 7.5 / C^{\#}$
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	$D_{new}=D_{old} \times 7.5 / C_{trough}$

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； $D_{new}=D_{old} \times 12.5 / (C_{24h} \times 2.5)$ 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； $D_{new}=D_{old} \times 12.5 / (C_{12h} \times 4)$ 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。

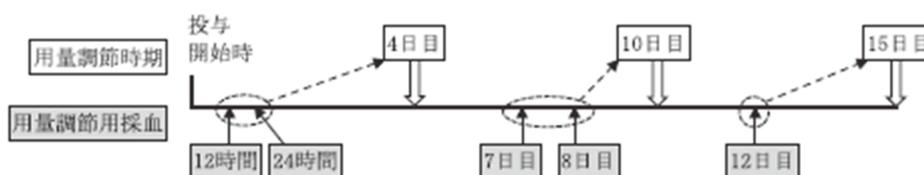
※3： $C^{\#}$ が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍（=7.5/12.5倍）した用量とする。

$C^{\$}$ ：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。

$C^{\#}$ ：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_{trough} ：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



2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉（タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg「V T R S」のみ該当）

国内多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する医師主導治験（単群の多施設共同オープン試験）（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

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タクロリムスカプセルを 52 週間投与した。その結果、投与 52 週後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³⁷⁾。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〈移植領域〉

1) 腎移植における拒絶反応の抑制（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

使用成績調査

市販後の調査（1996～2002 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%であった³⁸⁾。

2) 心移植における拒絶反応の抑制

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³⁹⁾。

3) 肺移植における拒絶反応の抑制

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⁴⁰⁾。

4) 膵移植における拒絶反応の抑制

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⁴¹⁾。

5) 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

使用成績調査・小児特別調査

[予防投与]

市販後の調査における 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⁴²⁾。

[治療投与]

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

〈移植領域〉

1) 心移植における拒絶反応の抑制

心移植におけるタクロリムス（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^{43) ~46)}（外国人データ）。

2) 肺移植における拒絶反応の抑制

肺移植におけるタクロリムス（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)、47)、48)}（外国人データ）。

3) 膵移植における拒絶反応の抑制

膵移植におけるタクロリムス（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^{49)、50)}（外国人データ）。

4) 小腸移植における拒絶反応の抑制

小腸移植におけるタクロリムス（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^{51) ~53)}（外国人データ）。

〈重症筋無力症〉（タクロリムスカプセル0.5mg・1mg「VTR S」のみ該当）

1) 国内前期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験

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、タクロリムス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⁵⁴⁾。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、タクロリムスカプセルを 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⁵⁵⁾。

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

2) 国内第Ⅲ相非盲検試験

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、タクロリムスカプセルを 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）⁵⁶⁾。

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.)

〈関節リウマチ〉（タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg「V T R S」のみ該当）

国内後期第Ⅱ相高齢者試験及び国内第Ⅲ相比較試験

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、タクロリムスカプセルを後期第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、タクロリムスカプセルの第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^{57)~60)}。

ACR20 改善率（非高齢者）

試験名	一日投与量*		
	プラセボ	1.5mg	3mg
後期第Ⅱ相用量検索試験	9/64 (14.1)	14/57 (24.6)	28/58 (48.3)
第Ⅲ相比較試験**	—	—	50/102 (49.0)
計	9/64 (14.1)	14/57 (24.6)	78/160 (48.8)

[改善例/症例数 (%)]

※非高齢者に対するタクロリムス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*		
	1.5mg	1.5mg 開始 3mg まで増量可	3mg
後期第Ⅱ相高齢者試験	9/27 (33.3)	—	11/25 (44.0)
第Ⅲ相高齢者試験	—	27/54 (50.0)	—

[改善例/症例数 (%)]

※高齢者に対するタクロリムス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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

シクロスポリン等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro*作用

- ①T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^{61)~63)}。
- 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^{61)、62)}。

2) 移植に対する作用

- ①同所性肝移植モデル (カニクイザル⁶⁴⁾、イヌ⁶⁵⁾、ラット⁶⁶⁾)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。
- 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^{67)~69)}。
- ③移植片対宿主病モデル (マウス⁷⁰⁾、ラット⁷¹⁾)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。
- ④腎移植モデル (ヒヒ⁷²⁾、イヌ⁷³⁾、ラット⁷⁰⁾)、心移植モデル (ラット)⁷⁴⁾、肺移植モデル (イヌ)⁷⁵⁾ 及び膵移植モデル (イヌ)⁷⁶⁾ 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。

3) 関節炎に対する作用 (タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg「VTR S」のみ該当)

関節炎モデル (ラット) における炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節炎症及び骨・軟骨病変を改善する^{77)~79)}。

4) 腎炎に対する作用 (タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg「VTR S」のみ該当)

腎炎モデル (マウス) における抗二重鎖 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⁸⁰⁾。

5) 大腸炎に対する作用

炎症性腸疾患モデル (マウス) において、大腸粘膜の活性化T細胞からのIFN- γ の産生を抑制し、大腸炎病態を軽減する⁸¹⁾。

6) 間質性肺炎に対する作用 (タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg「VTR S」のみ該当)

間質性肺炎モデル (マウス) 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⁸²⁾。また、肺傷害モデル (マウス、イヌ) の生存率を改善する^{83)、84)}。

- 7) 重症筋無力症に対する作用（タクロリムスカプセル0.5mg・1mg「VTR S」のみ該当）
重症筋無力症モデル（ラット）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⁸⁵⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁸⁶⁾

タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」 : 1.68±0.71 (hr)

タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」 : 1.71±0.78 (hr)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 腎移植

承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者 9 例にタクロリムスカプセル 0.16mg/kg を経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁷⁾。

T _{max} (h)	C _{max} (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) 肝移植

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⁸⁷⁾ (外国人でのタクロリムスカプセル投与時のデータ)。

3) 小腸移植

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⁸⁸⁾ (外国人でのタクロリムスカプセル投与時のデータ)。

4) 関節リウマチ (タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg 「V T R S」のみ該当)

成人関節リウマチ患者 12 例にタクロリムスカプセル 3mg を経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁸⁹⁾ (外国人データ)。

T _{max} (h)	C _{max} (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タクロリムスカプセル 1.5 及び 3mg を経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した^{90)、91)}。

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、タクロリム投与 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⁹²⁾。

5) ループス腎炎 (タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg 「V T R S」のみ該当)

成人ループス腎炎患者 25 例にタクロリムスカプセル 3mg を経口投与したときの投与 8~16 時間後の平均血中濃度は 4.35ng/mL (1.70~7.30ng/mL) であった⁹³⁾。

6) 潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者 8 例にタクロリムスカプセル 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⁹⁴⁾。

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

7) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎（タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg 「V T R S」のみ該当）

成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例にタクロリムスカプセルを 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⁹⁵⁾。

8) タクロリムスカプセルとタクロリムス顆粒の比較

成人腎移植患者 9 例にタクロリムスカプセル及びタクロリムス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²⁸⁾。「V-4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII-1. 警告内容とその理由」の項参照)

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

9) 生物学的同等性試験

①タクロリムスカプセル 0.5mg 「V T R S」¹³⁾

タクロリムスカプセル 0.5mg 「V T R S」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 64 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正)」に基づき、タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

②タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」⁸⁶⁾

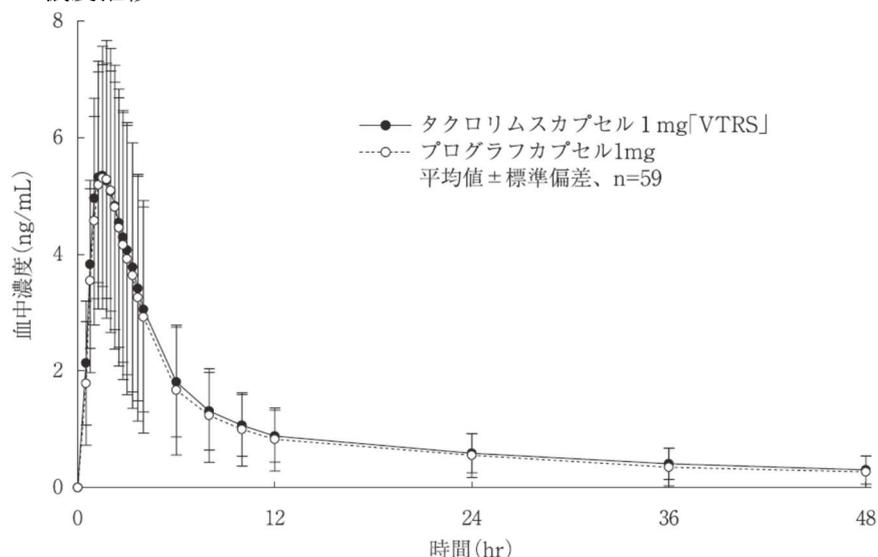
タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」とプログラフカプセル 1mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 カプセル (タクロリムスとして 1mg) 健康成人男子に絶食時単回経口投与して血中タクロリムス濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

血中タクロリムスの薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ				
		AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT ₀₋₄₈ (hr)	Ke1 (/hr)
タクロリムスカプセル1mg 「VTRS」	1カプセル (1mg)	47.19 ±22.84	5.95 ±2.11	62.08 ±32.45	1.68 ±0.71	25.94 ±8.98	12.15 ±2.94	0.034 ±0.028
プログラフカプセル1mg	1カプセル (1mg)	44.21 ±26.26	5.93 ±2.38	58.42 ±36.13	1.54 ±0.57	24.52 ±9.56	11.06 ±3.72	0.044 ±0.055

(平均値±標準偏差、n=59)

血中タクロリムスの濃度推移



血中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

③ タクロリムスカプセル 5mg 「VTRS」⁸⁶⁾

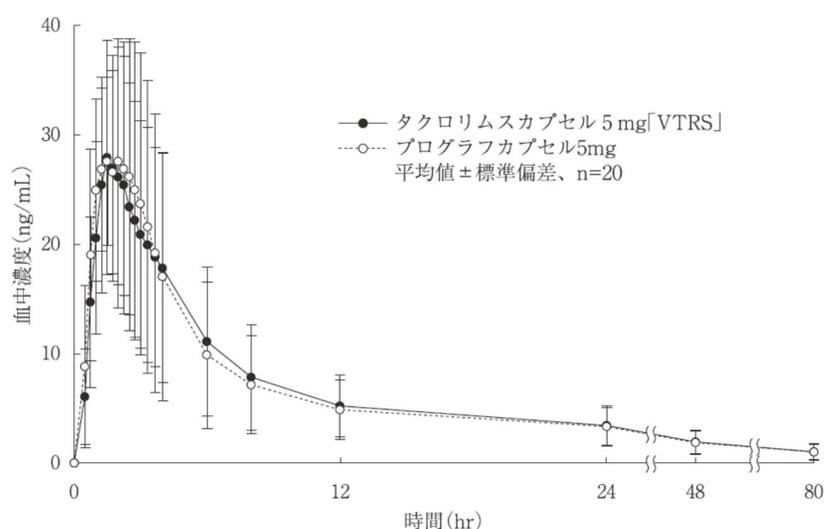
タクロリムスカプセル 5mg 「VTRS」 とプログラフカプセル 5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 カプセル (タクロリムスとして 5mg) 健康成人男子に絶食時単回経口投与して血中タクロリムス濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

血中タクロリムスの薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ				
		AUC ₀₋₈₀ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT ₀₋₈₀ (hr)	Ke1 (/hr)
タクロリムスカプセル5mg 「VTRS」	1カプセル (5mg)	314.51 ±149.92	33.85 ±10.58	370.73 ±180.43	1.71 ±0.78	32.71 ±6.51	19.81 ±2.80	0.022 ±0.005
プログラフカプセル5mg	1カプセル (5mg)	310.10 ±158.73	35.31 ±10.48	363.11 ±189.95	1.67 ±0.77	33.58 ±4.21	19.64 ±2.12	0.021 ±0.003

(平均値±標準偏差、n=20)

血中タクロリムスの濃度推移



血中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響⁹⁶⁾

健康成人にて食事によるタクロリムス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 C_{max} 及び AUC の低下がみられ、 T_{max} は延長した (外国人データ)。

2) 併用薬の影響

タクロリムス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タクロリムス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タクロリムスの血中濃度が低下する可能性がある。一方、タクロリムスが 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⁹⁷⁾。また、タクロリムス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⁹⁸⁾、⁹⁹⁾がある。

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数⁸⁶⁾

タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」 : 0.034 ± 0.028 (/hr)

タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」 : 0.022 ± 0.005 (/hr)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率⁹⁸⁾

タクロリムスの血漿蛋白結合率は 98.8%以上であった。

3. 吸収¹⁰⁰⁾

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、タクロリムス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。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性¹⁰¹⁾

肝移植後の授乳婦 6 例にてタクロリムス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 (外国人データ)。(「VIII-6. (6) 授乳婦」の項参照)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性¹⁰²⁾

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。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁰³⁾

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（外国人データ）。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種¹⁰⁴⁾

タクロリムスは主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 で代謝される。（「VIII-7. 相互作用」の項参照）

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「VII-6. (2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率¹⁰⁵⁾

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（外国人データ）。なお、タクロリムス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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

〈タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg 「V T R S」〉

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、致命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。

1.2 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。[16.1.8 参照]

〈臓器移植〉

1.3 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。

〈関節リウマチ〉

1.4 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。

〈ループス腎炎〉

1.5 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。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

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

〈タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」〉

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、致命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。

1.2 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。[16.1.5 参照]

〈臓器移植〉

1.3 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. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分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 [8.2、10.1 参照]
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

〈タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg 「V T R S」〉

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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。[8.11、8.12、11.1.1 参照]
- 8.2 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。[2.3、10.1 参照]
- 8.3 高血糖、尿糖等の膵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。[11.1.14、11.1.15 参照]
- 8.4 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。[8.13、11.1.2 参照]
- 8.5 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。
- 8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.10 参照]
- 8.7 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。[10.2、11.1.13 参照]
- 8.8 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。

〈骨髄移植〉

- 8.9 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロス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。

〈重症筋無力症〉

- 8.10 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。

〈関節リウマチ〉

- 8.11 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腎障害の発現に注意すること。[8.1 参照]

〈ループス腎炎〉

- 8.12 病態の進行による腎障害の悪化がみられるので特に注意すること。[8.1 参照]
8.13 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。[8.4 参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

- 8.14 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。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

- 8.15 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。

〈タクロリムスカプセル 5mg 「VTRS」〉

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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。[11.1.1 参照]
8.2 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。[2.3、10.1 参照]
8.3 高血糖、尿糖等の膵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。[11.1.14、11.1.15 参照]
8.4 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。[11.1.2 参照]
8.5 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。
8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.10 参照]
8.7 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。[10.2、11.1.13 参照]
8.8 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。

〈骨髄移植〉

- 8.9 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロス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。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 8.10 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

〈タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg 「V T R S」〉

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者

感染症が悪化する可能性がある。[8.6、11.1.10 参照]

9.1.2 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。[11.1.18 参照]

9.1.3 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。[11.1.10 参照]

9.1.4 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。

〈タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」〉

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者

感染症が悪化する可能性がある。[8.6、11.1.10 参照]

9.1.2 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。[11.1.10 参照]

9.1.3 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

薬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。

(3) 肝機能障害患者

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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¹⁰⁶⁾。ヒトで胎盤を通過することが報告されている¹⁰⁷⁾。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^{101)、108)}。

(6) 授乳婦

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]

(7) 小児等

〈タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg「VTRS」〉

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。[11.1.13 参照] 骨髄移植、腎移植、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。

〈タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」〉

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。[11.1.13 参照]
骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び潰瘍性大腸炎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。

(8) 高齢者

〈タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg 「V T R S」〉

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。[7.9 参照]

〈タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」〉

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。

7. 相互作用

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]

(1) 併用禁忌とその理由

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、 ネオーラル) [2.2参照]	副作用が増強されたとの報告 ¹⁰⁹⁾ 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 ¹⁰⁹⁾ 。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、8.2参照]	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。

(2) 併用注意とその理由

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 フェノバルビタール 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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 [11.1.5参照]	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 [8.7参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	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)。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

〈タクロリムスカプセル0.5mg・1mg「VTRS」〉

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

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

[7.3、7.6、8.1 参照]

11.1.2 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。[8.4 参照]

11.1.3 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。

11.1.4 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。

11.1.5 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]

11.1.6 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)

11.1.7 イレウス (0.1~5%未満)

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

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群 (各0.1~5%未満)

11.1.10 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。[8.6、9.1.1、9.1.3 参照]

11.1.11 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。

11.1.12 BKウイルス腎症 (頻度不明)

11.1.13 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可能性がある。[8.7、9.7 参照]

11.1.14 膵炎 (0.1~5%未満)

[8.3 参照]

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

[8.3 参照]

11.1.16 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。

〈重症筋無力症〉

11.1.17 クリーゼ（頻度不明）

症状があらわれた場合には、人工呼吸等を行うこと。

〈関節リウマチ〉

11.1.18 間質性肺炎（頻度不明）

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。[9.1.2 参照]

〈タクロリムスカプセル 5mg「VTRS」〉

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

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

[7.3、7.6、8.1 参照]

11.1.2 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。[8.4 参照]

11.1.3 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。

11.1.4 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。

11.1.5 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]

11.1.6 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）

11.1.7 イレウス（0.1～5%未満）

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

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各 0.1～5%未満）

11.1.10 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。[8.6、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.11 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。

11.1.12 BK ウイルス腎症（頻度不明）

11.1.13 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もある。[8.7、9.7 参照]

11.1.14 膵炎 (0.1~5%未満)

[8.3 参照]

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

[8.3 参照]

11.1.16 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。

(2) その他の副作用

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)			

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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、口渇、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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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^{110)、111)}。

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

〈タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg「VTRS」〉

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

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。

〈関節リウマチ〉

15.1.2 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。

15.1.3 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。

〈ループス腎炎〉

15.1.4 承認時までの臨床試験において、28 週投与によりクレアチンクリアランスの低下がみられている。なお、市販後の調査（1355 例）において、5 年観察終了時のクレアチニン上昇の発現率は 2.9%であった。

〈タクロリムスカプセル 5mg「VTRS」〉

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg・5mg 「V T R S」
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)
有効成分：日局 タクロリムス水和物 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年
(「IV-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

「VIII-11. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〈タクロリムスカプセル 0.5mg 「V T R S」〉
100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10、乾燥剤入り]
〈タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」〉
100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10、乾燥剤入り]
〈タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」〉
20 カプセル [10 カプセル (PTP) ×2、乾燥剤入り]

7. 容器の材質

PTP シート：塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg（アステラス製薬株式会社）
プログラフ顆粒 0.2mg・1mg（アステラス製薬株式会社）
プログラフ注射液 2mg・5mg（アステラス製薬株式会社）
グラセプターカプセル 0.5mg・1mg・5mg（アステラス製薬株式会社）
プロトピック軟膏 0.1%・0.03%小児用（マルホ株式会社）
タリムス点眼液 0.1%（千寿製薬株式会社＝武田薬品工業株式会社）
同効薬：(移植領域) シクロスポリン
(関節リウマチ) メトトレキサート、レフルノミド、ミゾリビン

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2013年2月15日

承認番号：タクロリムスカプセル 0.5mg「VTR S」：22500AMX00048
タクロリムスカプセル 1mg「VTR S」：22500AMX00049
タクロリムスカプセル 5mg「VTR S」：22500AMX00050

11. 薬価基準収載年月日

2022年4月20日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2013年10月7日 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）
2014年5月9日 重症筋無力症（タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg「VTR S」のみ該当）
2017年4月12日 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）
（タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg「VTR S」のみ該当）
2023年12月20日 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎（タクロリムスカプセル 0.5mg・1mg「VTR S」のみ該当）
2024年6月19日 腎移植に対する用法及び用量の変更（下線部を削除）
〈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。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
タクロリムスカプセル 0.5mg「VTR S」	122322402	3999014M2070	622232202
タクロリムスカプセル 1mg「VTR S」	122323103	3999014M1073	622232303
タクロリムスカプセル 5mg「VTR S」	122324803	3999014M3076	622232403

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店：C-3067, 2021
- 2) 奥原正國ほか：日本農芸化学会誌 70 (1)：1-8, 1996
- 3) 中野泰志ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (1) -明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較-」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：25, 2009
- 4) 新井哲也ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (2) -低視力状態での可視性の比較-」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：29, 2009
- 5) 山本亮ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (3) -低コントラスト状態での可視性の比較-」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：33, 2009
- 6) 社内資料：安定性試験 (加速試験) (タクロリムスカプセル 0.5mg 「VTR S」)
- 7) 社内資料：安定性試験 (加速試験) (タクロリムスカプセル 1mg 「VTR S」)
- 8) 社内資料：安定性試験 (加速試験) (タクロリムスカプセル 5mg 「VTR S」)
- 9) 社内資料：安定性試験 (長期保存試験) (タクロリムスカプセル 0.5mg 「VTR S」)
- 10) 社内資料：安定性試験 (長期保存試験) (タクロリムスカプセル 1mg 「VTR S」)
- 11) 社内資料：安定性試験 (長期保存試験) (タクロリムスカプセル 5mg 「VTR S」)
- 12) 社内資料：無包装状態の安定性 (タクロリムスカプセル 0.5mg 「VTR S」、同 1mg 「VTR S」、同 5mg 「VTR S」)
- 13) 社内資料：溶出試験 (タクロリムスカプセル 0.5mg 「VTR S」)
- 14) 社内資料：溶出試験 (タクロリムスカプセル 1mg 「VTR S」)
- 15) 社内資料：溶出試験 (タクロリムスカプセル 5mg 「VTR S」)
- 16) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店：C-3073, 2021
- 17) 石橋道男ほか：移植 29 (3)：294-313, 1994
- 18) 深尾立ほか：移植 29 (6)：614-631, 1994
- 19) 落合 武徳ほか：移植 29 (6)：650-681, 1994
- 20) 打田和治ほか：移植 29 (6)：632-649, 1994
- 21) 上本伸二ほか：臨床麻酔 17 (8)：1087-1089, 1993
- 22) Inomata Y, et al. : Transplantation. 61 (2)：247-252, 1996
- 23) 平岡諦ほか：今日の移植 10 (4)：593-604, 1997
- 24) 金丸昭久ほか：今日の移植 11 (3)：367-380, 1998
- 25) 平岡諦ほか：今日の移植 11 (5)：649-676, 1998
- 26) 正岡徹ほか：今日の移植 6 (3)：313-320, 1993
- 27) 高橋公太ほか：移植 29 (6)：682-697, 1994
- 28) 高原史郎ほか：今日の移植 12 (5)：537-543, 1999
- 29) 大島伸一ほか：移植 36 (1)：20-38, 2001
- 30) 腎移植患者・第Ⅲ相試験 (移植前投与期間延長) (プログラフカプセル/顆粒、グラセプターカプセル：2023. 12. 22 承認、審査報告書)
- 31) 上本伸二ほか：今日の移植 12 (4)：445-451, 1999
- 32) 上本伸二ほか：今日の移植 13 (2)：185-194, 2000
- 33) 平岡諦ほか：今日の移植 13 (3)：277-288, 2000
- 34) ループス腎炎患者・第Ⅲ相比較試験 (プログラフカプセル：2007. 1. 26 承認、CTD2. 7. 6. 1、2. 7. 3. 3)
- 35) 潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験 (プログラフカプセル：2009. 7. 7 承認、CTD2. 7. 6. 1)
- 36) 潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相非盲検試験 (プログラフカプセル：2009. 7. 7 承認、CTD2. 7. 2. 3、2. 7. 6. 2)
- 37) 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 (プログラフカプセル：2013. 6. 14 承認、CTD2. 7. 6. 1)

- 38) 鯉渕康全ほか：今日の移植 22 (2) : 255-260, 2009
- 39) 心移植に関する使用成績調査及び特定使用成績調査の概要（プログラム注射液/カプセル/顆粒：2012. 6. 29、再審査報告書）
- 40) 肺移植に関する特定使用成績調査の概要（プログラム注射液/カプセル/顆粒：2012. 6. 29、再審査報告書）
- 41) 脾移植に関する特定使用成績調査の概要（プログラム注射液/カプセル/顆粒：2012. 6. 29、再審査報告書）
- 42) 藤澤弘佳ほか：今日の移植 22 (2) : 245-253, 2009
- 43) Reichart B, et al. : J Heart Lung Transplant. 17 (8) : 775-781, 1998
- 44) Taylor DO, et al. : J Heart Lung Transplant. 18 (4) : 336-345, 1999
- 45) Mentzer RM Jr, et al. : Transplantation. 65 (1) : 109-113, 1998
- 46) Pham SM, et al. : J Thorac Cardiovasc Surg. 111 (4) : 764-772, 1996
- 47) Keenan RJ, et al. : Ann Thorac Surg. 60 (3) : 580-585, 1995
- 48) Reichenspurner H, et al. : Transplantation. 68 (1) : 67-71, 1999
- 49) Gruessner RWG. : Clin Transplant. 11 (4) : 299-312, 1997
- 50) Corry RJ, et al. : Transplant Proc. 30 (2) : 521, 1998
- 51) Atkison P, et al. : Pediatr Transplant. 1 (2) : 111-118, 1997
- 52) 古川博之ほか：今日の移植 10 (4) : 527-536, 1997
- 53) Kareem MA, et al. : Ann Surg 250 (4) : 567-581, 2009
- 54) 全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験（プログラムカプセル：2001. 1. 12 承認、申請資料概要ト. 2）
- 55) 重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験（プログラムカプセル：2009. 10. 16 承認、CTD2. 7. 6. 1）
- 56) 重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（プログラムカプセル：2009. 10. 16 承認、CTD2. 7. 3. 2、2. 7. 6. 2）
- 57) Kondo H, et al. : J Rheumatol. 2004 ; 31 (2) : 243-251
- 58) 関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験（プログラムカプセル：2005. 4. 11 承認、申請資料概要ト. 1. 4）
- 59) 関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験（プログラムカプセル：2005. 4. 11 承認、申請資料概要ト. 1. 5）
- 60) Kawai S, et al. : Rheumatology. 2006 ; 45 (4) : 441-444
- 61) Kino T, et al. : J Antibiot. 40 (9) : 1256-1265, 1987
- 62) Sakuma S, et al. : Br J Pharmacol. 130 (7) : 1655-1663, 2000
- 63) Sakuma S, et al. : Int Immunopharmacol. 1 (4) : 749-757, 2001
- 64) Monden M, et al. : Transplant Proc. 22 (1) Suppl. 1 : 66-71, 1990
- 65) Todo S, et al. : Transplant Proc. 19 (5) Suppl. 6 : 64-67, 1987
- 66) 稲垣和郎：広島大学医学雑誌 36 (1) : 81-89, 1988
- 67) 岡村直孝：移植 26 (5) : 436-444, 1991
- 68) Mazzaferro V, et al. : Transplant Proc. 22 (1) Suppl. 1 : 93-95, 1990
- 69) Loreal O, et al. : Transplant Proc. 23 (6) : 2825-2828, 1991
- 70) 効力を裏付ける薬理試験（プログラムカプセル/注射液：2001. 6. 20 承認、申請資料概要ホ. 1）
- 71) Markus PM, et al. : Surgery. 110 (2) : 357-364, 1991
- 72) Todo S, et al. : Surgery. 106 (2) : 444-451, 1989
- 73) Ochiai T, et al. : Transplant Proc. 19 (5) Suppl. 6 : 53-56, 1987
- 74) Ochiai T, et al. : Transplantation. 44 (6) : 734-738, 1987
- 75) 和田洋巳ほか：今日の移植 5 (4) : 387-391, 1992
- 76) 剣持敬ほか：日本外科学会雑誌 93 (6) : 626-631, 1992
- 77) Sakuma S, et al. : Inflamm Res. 50 (10) : 509-514, 2001
- 78) Magari K, et al. : Inflamm Res. 52 (12) : 524-529, 2003
- 79) Magari K, et al. : J Rheumatol. 30 (10) : 2193-2200, 2003
- 80) マウス腎炎モデル・薬理作用（プログラムカプセル：2007. 1. 26 承認、CTD2. 6. 2. 2）

- 81) IL10 欠損マウス・薬理作用 (プログラフカプセル : 2009. 7. 7 承認、CTD2. 6. 2. 2)
- 82) Fujiki M, et al. : Am J Respir Cell Mol Biol. 21 (6) : 675-683, 1999
- 83) Koshika T, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 163 (1) : 79-84, 2001
- 84) Koshika T, et al. : Eur J Pharmacol. 515 (1-3) : 169-178, 2005
- 85) Yoshikawa H, et al. : J Autoimmun. 10 (1) : 11-16, 1997
- 86) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」、同 5mg 「V T R S」)
- 87) McDiarmid SV, et al. : Transplantation. 55 (6) : 1328-1332, 1993
- 88) Jain A, et al. : Transplant Proc. 26 (3) : 1609-1610, 1994
- 89) 関節リウマチ患者・薬物動態 (プログラフカプセル : 2005. 4. 11 承認、申請資料概要へ. 1. 2) (1))
- 90) 関節リウマチ患者・薬物動態 (プログラフカプセル : 2005. 4. 11 承認、申請資料概要へ. 1. 2) (2))
- 91) 関節リウマチ患者・薬物動態 (プログラフカプセル : 2005. 4. 11 承認、申請資料概要へ. 1. 2) (3))
- 92) 腎障害等のリスクと本剤の TDM の必要性について (プログラフカプセル : 2005. 4. 11 承認、審査報告書)
- 93) ループス腎炎患者・薬物動態 (プログラフカプセル : 2007. 1. 26 承認、CTD2. 7. 2. 2)
- 94) 潰瘍性大腸炎患者・薬物動態 (プログラフカプセル : 2009. 7. 7 承認、CTD2. 7. 2. 3)
- 95) 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 (プログラフカプセル : 2013. 6. 14 承認、CTD2. 7. 4. 5、2. 7. 6. 1)
- 96) Dressler D, et al. : Clin Pharmacol Ther. 59 (2) : 151, 1996
- 97) 薬物相互作用 (プログラフカプセル : 2001. 1. 12 承認、申請資料概要へ. 2)
- 98) 分布 (プログラフカプセル : 2001. 1. 12 承認、申請資料概要へ. 総括)
- 99) Shiraga T, et al. : Biochem Pharmacol. 47 (4) : 727-735, 1994
- 100) 潰瘍性大腸炎患者・薬物動態 (プログラフカプセル : 2009. 7. 7 承認、CTD2. 7. 2. 3)
- 101) Jain A, et al. : Transplantation. 64(4) : 559-565, 1997
- 102) Iwasaki K, et al. : 薬物動態 13 (3) : 259-265, 1998
- 103) Christians U, et al. : Transplant Proc. 23 (6) : 2741-2744, 1991
- 104) 白神歳文ほか : 薬物動態 14 (4) : 277-285., 1999
- 105) Venkataramanan R, et al. : Transplant Proc. 23 (6) : 2736-2740, 1991
- 106) Saegusa T, et al. : 基礎と臨床 26 (3) : 969-981, 1992
- 107) Zheng S, et al. : Br J Clin Pharmacol. 76(6) : 988-996, 2013
- 108) Coscia LA, et al. : Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 28(8) : 1174-1187, 2014
- 109) Fung JJ, et al. : Transplant Proc. 22 (1) Suppl. 1 : 6-12, 1990
- 110) Curran CF, et al. : Transplantation. 62 (9) : 1376-1377, 1996
- 111) Mrvos R, et al. : J Toxicol Clin Toxicol. 35 (4) : 395-399, 1997

2. その他の参考文献

参考文献 1) 藤島 一郎 監修 : 内服薬経管投与ハンドブック第 2 版 : 37-43、東京、じほう、2006

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する海外情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

本剤の脱カプセル後の安定性及びに簡易懸濁法試験（崩壊懸濁試験および通過性試験）の報告を以下に示す。

なお、本剤を脱カプセルあるいは簡易懸濁しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

本剤を脱カプセルあるいは簡易懸濁しての投与については、各医療担当者の裁量と判断により行うこと。

(1) 粉砕

脱カプセル時の安定性

【試験方法】

保存条件：①温度：60℃ 遮光瓶・密閉
②温度：40℃ 遮光瓶・密閉
③湿度：30℃/75%RH（遮光・ガラスカップ開放）
④光：2000lx（総照射量134万lx・hr、ガラスカップ開放）

測定時期：①、④開始時、2、4週間後
②、③開始時、2、4、8、12週間後

試験項目：外観、含量

試験回数：外観3回、含量3回

【試験結果】

タクロリムスカプセル0.5mg「VTR S」

①温度に対する安定性試験(1) [60℃]

測定項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	99.1	99.0	100.0
[対開始時 (%)]	[100.0]	[99.9]	[100.9]

②温度に対する安定性試験(2) [40℃]

測定項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	99.1	100.7	100.2	100.3	101.1
[対開始時 (%)]	[100.0]	[101.6]	[101.1]	[101.2]	[102.0]

③湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

測定項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
外観	白色の粉末	白色の塊*	白色の塊*	白色の塊*	白色の塊*
含量 (%)	99.1	100.3	98.9	98.0	98.8
[対開始時 (%)]	[100.0]	[101.2]	[99.8]	[98.9]	[100.7]

*：塊は軽く押すことで容易に粉末となった。

④光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	99.1	67.6	47.1
[対開始時 (%)]	[100.0]	[68.2]	[47.5]

タクロリムスカプセル 1mg 「V T R S」

①温度に対する安定性試験 (1) [60℃]

測定項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	100.0	101.0	97.4
[対開始時 (%)]	[100.0]	[101.0]	[97.4]

②温度に対する安定性試験 (2) [40℃]

測定項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	100.0	100.1	99.4	101.5	101.6
[対開始時 (%)]	[100.0]	[100.1]	[99.4]	[101.5]	[101.6]

③湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

測定項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
外観	白色の粉末	白色の塊*	白色の塊*	白色の塊*	白色の塊*
含量 (%)	100.0	101.3	100.8	99.6	101.4
[対開始時 (%)]	[100.0]	[101.3]	[100.8]	[99.6]	[101.4]

*：塊は軽く押すことで容易に粉末となった。

④光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	100.0	71.5	50.3
[対開始時 (%)]	[100.0]	[71.5]	[50.3]

タクロリムスカプセル 5mg 「V T R S」

①温度に対する安定性試験 (1) [60℃]

測定項目	測定時期		
	開始時	2 週間	4 週間
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	101.0 [100.0]	101.1 [100.1]	98.0 [97.0]

②温度に対する安定性試験 (2) [40℃]

測定項目	測定時期				
	開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	101.0 [100.0]	101.6 [100.6]	100.5 [99.5]	100.2 [99.2]	100.9 [99.9]

③湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

測定項目	測定時期				
	開始時	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
外観	白色の粉末	白色の塊*	白色の塊*	白色の塊*	白色の塊*
含量 (%) [対開始時 (%)]	101.0 [100.0]	101.7 [100.7]	100.2 [99.2]	101.1 [100.1]	101.3 [100.3]

*：塊は軽く押すことで容易に粉末となった。

④光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期		
	開始時	2 週間	4 週間
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	101.0 [100.0]	74.4 [73.7]	58.4 [57.8]

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

【試験方法】「内服薬経管投与ハンドブック第2版」^{参考文献1)}に準じて実施。

①崩壊懸濁試験

1 カプセルをカテーテル用ディスペンサーに入れ、これに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、ディスペンサーの先端に蓋をし、横向きに 5 分間放置する。5 分後、ディスペンサーを手で 90 度の角度で 15 回往復横転し、「崩壊・懸濁」を観察する。

5 分後に崩壊・懸濁しないものは更に 5 分間放置し、同様の操作を行う。それでも「崩壊・懸濁」しないものは、この方法による試料調製を中止する。

中止した薬剤は、粉碎可能な錠剤は、シート (PTP、SP) の上から乳棒で数回叩いてコーティング破壊をするか、開封可能なカプセル剤は開封してカテーテル用ディスペンサーに入れ、以下、上記と同様に操作を行う。

②通過性試験

ディスペンサー内で、崩壊懸濁試験で得られた試料溶液を経管栄養カテーテルの注入先端より約2~3mL/秒の速度で注入する。カテーテルはベッド上の患者を想定して、体内挿入端から2/3を水平にする。他端（ディスペンサー注入先）は30cmの高さにセットする。経管栄養カテーテルのサイズは「5Fr、8Fr」を用いる。

薬剤注入後、適量の水（約10mL）で洗浄するとき、薬剤の残存を確認する。

【試験結果】

剤型	簡易懸濁法				通過性試験
	水（約55℃）		破壊→水		通過サイズ
	5分	10分	5分	10分	
タクロリムスカプセル0.5mg「VTRS」	○*	/	/	/	8Fr.
タクロリムスカプセル1mg「VTRS」	○*	/	/	/	8Fr.
タクロリムスカプセル5mg「VTRS」	○*	/	/	/	8Fr.

*：カプセル片が残留

○：崩壊した

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号

販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号

