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 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

免疫抑制剤
タクロリムス錠

タクロリムス錠
0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg/5mg「トーワ」

TACROLIMUS TABLETS 0.5mg “TOWA” / TABLETS 1mg “TOWA” / TABLETS 1.5mg “TOWA” / TABLETS 2mg “TOWA” / TABLETS 3mg “TOWA” / TABLETS 5mg “TOWA”

販売名	タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」	タクロリムス錠 1mg「トーワ」	タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」	タクロリムス錠 2mg「トーワ」	タクロリムス錠 3mg「トーワ」	タクロリムス錠 5mg「トーワ」
剤形	フィルムコーティング錠					
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること					
規格・含量	1 錠中 日局 タクロリムス水和物 0.51mg 含有 (タクロリムスとして 0.5mg)	1 錠中 日局 タクロリムス水和物 1.02mg 含有 (タクロリムスとして 1mg)	1 錠中 日局 タクロリムス水和物 1.53mg 含有 (タクロリムスとして 1.5mg)	1 錠中 日局 タクロリムス水和物 2.04mg 含有 (タクロリムスとして 2mg)	1 錠中 日局 タクロリムス水和物 3.06mg 含有 (タクロリムスとして 3mg)	1 錠中 日局 タクロリムス水和物 5.1mg 含有 (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	2013 年 8 月 15 日			2017 年 8 月 15 日	2013 年 8 月 15 日	
薬価基準収載年月日	2013 年 12 月 13 日			2017 年 12 月 8 日	2013 年 12 月 13 日	
販売開始年月日	2013 年 12 月 13 日			2017 年 12 月 8 日	2013 年 12 月 13 日	
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元： 東和薬品株式会社					
医薬情報担当者の連絡先						
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社　学術部 DI センター フリーコール 0120-108-932　　FAX　06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/					

本 IF は 2023 年 12 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「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」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページ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ＩＦを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等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の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や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、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 ……1
1．開発の経緯 ……1
2．製品の治療学的特性 ……1
3．製品の製剤学的特性 ……1
4．適正使用に関して周知すべき特性 ……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ……2
6．RMP の概要 ……2

Ⅱ. 名称に関する項目 ……3
1．販売名 ……3
2．一般名 ……3
3．構造式又は示性式 ……3
4．分子式及び分子量 ……4
5．化学名（命名法）又は本質 ……4
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ……4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 ……5
1．物理化学的性質 ……5
2．有効成分の各種条件下における安定性 ……5
3．有効成分の確認試験法、定量法 ……5

Ⅳ. 製剤に関する項目 ……6
1．剤形 ……6
2．製剤の組成 ……7
3．添付溶解液の組成及び容量 ……8
4．力価 ……8
5．混入する可能性のある夾雑物 ……8
6．製剤の各種条件下における安定性 ……8
7．調製法及び溶解後の安定性 ……16
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） ……17
9．溶出性 ……17
10．容器・包装 ……29
11．別途提供される資材類 ……30
12．その他 ……30

Ⅴ. 治療に関する項目 ……31
1．効能又は効果 ……31
2．効能又は効果に関連する注意 ……31
3．用法及び用量 ……32
4．用法及び用量に関連する注意 ……34
5．臨床成績 ……36

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ……42
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ……42
2．薬理作用 ……42

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ……43
1．血中濃度の推移 ……43
2．薬物速度論的パラメータ ……48
3．母集団（ポピュレーション）解析 ……48
4．吸収 ……49
5．分布 ……49
6．代謝 ……49
7．排泄 ……49
8．トランスポーターに関する情報 ……49
9．透析等による除去率 ……49
10．特定の背景を有する患者 ……50
11．その他 ……50

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ……51
1．警告内容とその理由 ……51
2．禁忌内容とその理由 ……51
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ……52
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ……52
5．重要な基本的注意とその理由 ……52
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ……53
7．相互作用 ……55
8．副作用 ……58
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ……61
10．過量投与 ……61
11．適用上の注意 ……61
12．その他の注意 ……61

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ……63
1．薬理試験 ……63
2．毒性試験 ……63

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ……64
1．規制区分 ……64
2．有効期間 ……64
3．包装状態での貯法 ……64
4．取扱い上の注意 ……64
5．患者向け資材 ……64
6．同一成分・同効薬 ……64
7．国際誕生年月日 ……64
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ……65
9．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 ……65
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……67
11．再審査期間 ……67
12．投薬期間制限に関する情報 ……67
13．各種コード ……68
14．保険給付上の注意 ……68

ⅩⅠ. 文献 ……69
1．引用文献 ……69
2．その他の参考文献 ……72

ⅩⅡ. 参考資料 ……72
1．主な外国での発売状況 ……72
2．海外における臨床支援情報 ……72

ⅩⅢ. 備考 ……73
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ……73
2．その他の関連資料 ……77

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

タクロリムス錠は免疫抑制剤であり、本邦では 1993 年(カプセル剤)から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、タクロリムス錠 0.5mg/1mg/1.5mg/3mg/5mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、苛酷試験、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、2013 年 8 月にそれぞれ承認を取得、2013 年 12 月に発売した。

また、タクロリムス錠 2mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、2017 年 8 月に承認を取得、2017 年 12 月に発売した。

２．製品の治療学的特性

(1) 本剤は、タクロリムス水和物を有効成分とする免疫抑制剤であり「各種臓器移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制、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)、重症筋無力症注)、関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）注)、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）注)、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎注)」の効能又は効果を有する。（「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

注)錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg のみ

(2) 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、クリーゼ注)、間質性肺炎注)が報告されている。（「Ⅷ．8．(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

注)錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg のみ

３．製品の製剤学的特性

- 服用性に配慮し、錠剤を開発
- 高活性成分のためフィルムコーティング錠として開発
- 患者さんの服薬用量に合わせ、錠 1.5mg/2mg/3mg を含量追加
- 錠剤両面に製品名と含量を印刷
- 錠 3mg に割線を付与。分割後の錠剤に「タクロ 3」の表示が残る

（Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和　　名

タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」
タクロリムス錠 1mg「トーワ」
タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」
タクロリムス錠 2mg「トーワ」
タクロリムス錠 3mg「トーワ」
タクロリムス錠 5mg「トーワ」

(2) 洋　　名

TACROLIMUS TABLETS 0.5mg　“TOWA”
TACROLIMUS TABLETS 1mg　“TOWA”
TACROLIMUS TABLETS 1.5mg　“TOWA”
TACROLIMUS TABLETS 2mg　“TOWA”
TACROLIMUS TABLETS 3mg　“TOWA”
TACROLIMUS TABLETS 5mg　“TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「トーワ」
〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕

２．一般名

(1) 和　　名（命名法）

タクロリムス水和物(JAN)

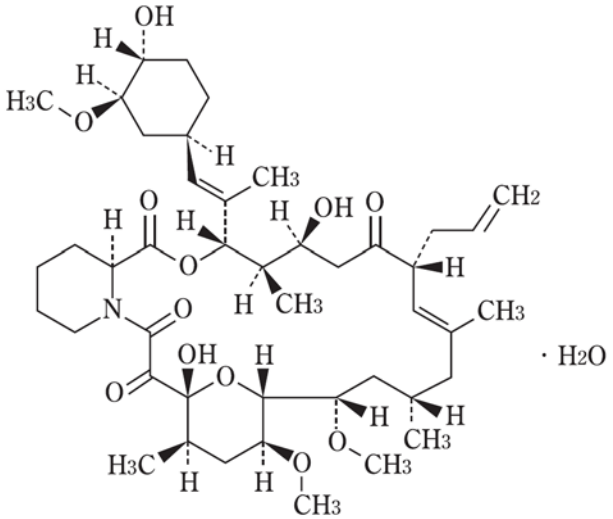
(2) 洋　　名（命名法）

Tacrolimus Hydrate (JAN)

(3) ステム

-imus：免疫抑制剤

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{44}H_{69}NO_{12}$・H_2O

分子量：822.03

５．化学名（命名法）又は本質

(3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,26a*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（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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

該当資料なし

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、定量法

確認試験法

日局「タクロリムス水和物」の確認試験による

定量法

日局「タクロリムス水和物」の定量法による

Ⅳ. 製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」			タクロリムス錠 1mg「トーワ」		
性状		白色のフィルムコーティング錠					
本体表示	表	タクロリムス 0.5 トーワ			タクロリムス 1 トーワ		
	裏						
外形		表	裏	側面	表	裏	側面
錠径（mm）		5.6			6.1		
厚さ（mm）		2.8			3.0		
質量（mg）		78			100		

販売名		タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」			タクロリムス錠 2mg「トーワ」		
性状		淡黄色のフィルムコーティング錠			ごくうすい赤色の フィルムコーティング錠		
本体表示	表	タクロリムス 1.5 トーワ			タクロリムス 2 トーワ		
	裏						
外形		表	裏	側面	表	裏	側面
錠径（mm）		6.6			8.1		
厚さ（mm）		3.0			3.6		
質量（mg）		116			199		

販売名		タクロリムス錠 3mg「トーワ」			タクロリムス錠 5mg「トーワ」		
性状		淡黄色の割線入りの フィルムコーティング錠			白色の楕円形の フィルムコーティング錠		
本体表示	表	タクロ 3			タクロリムス 5 トーワ		
	裏	タクロリムス 3 トーワ					
外形		表	裏	側面	表	裏	側面
錠径（mm）		8.1			長径：13.6 短径：6.8		
厚さ（mm）		3.4			4.6		
質量（mg）		190			400		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」	タクロリムス錠 1mg「トーワ」	タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」	タクロリムス錠 2mg「トーワ」	タクロリムス錠 3mg「トーワ」	タクロリムス錠 5mg「トーワ」
硬度	61N (6.2kg重)	63N (6.4kg重)	57N (5.8kg重)	93N (9.5kg重)	68N (6.9kg重)	177N (18.1kg重)

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」	タクロリムス錠 1mg「トーワ」	タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」
有効成分	1 錠中 日局 タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして 0.5mg)	1 錠中 日局 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして 1mg)	1 錠中 日局 タクロリムス水和物 1.53mg (タクロリムスとして 1.5mg)
添加剤	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、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン		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、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

販売名	タクロリムス錠 2mg「トーワ」	タクロリムス錠 3mg「トーワ」	タクロリムス錠 5mg「トーワ」
有効成分	1 錠中 日局 タクロリムス水和物 2.04mg (タクロリムスとして 2mg)	1 錠中 日局 タクロリムス水和物 3.06mg (タクロリムスとして 3mg)	1 錠中 日局 タクロリムス水和物 5.1mg (タクロリムスとして 5mg)
添加剤	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、酸化チタン、マクロゴール 6000、タルク、三二酸化鉄	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、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	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、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

互変体Ⅰ、Ⅱ

６．製剤の各種条件下における安定性

タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」

(1) 加速試験 [1)]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	77.6～95.5	75.4～94.0
含量(%)	98.3～103.3	96.2～101.1

(2) 長期保存試験 2)

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	5 年 6 箇月
性状	白色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	76～96	67～80*
含量(%)	98.4～98.7	97.1～99.0

＊：12 錠中 10 錠以上の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(2 ロット(n=1))

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5 年 6 箇月)の結果、タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

(3) 苛酷試験 3)

保存形態：ガラス瓶に入れ、貼り合わせアルミ箔包装したもの
試験条件：60℃、1 ロット(n=1*)

試験項目	開始時	2 週間
性状	白色のフィルムコーティング錠	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
溶出率(%)	85.5～92.4	92.2～97.3
含量(%)	102.1～103.3	100.4～101.3

＊：含量のみ n=3 で実施したデータ

苛酷試験（60℃、2 週間）の結果、タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」は、それぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

(4) 無包装状態における安定性 4)

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

タクロリムス錠 1mg「トーワ」

(1) 加速試験 [5]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	81.7～98.6	79.1～94.9
含量(%)	99.3～104.9	97.5～102.6

(2) 長期保存試験 [6]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	5 年 6 箇月
性状	白色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	76～90	72～80
含量(%)	99.0～100.1	96.5～97.3

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5 年 6 箇月)の結果、タクロリムス錠 1mg「トーワ」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

(3) 苛酷試験 [7]

保存形態：ガラス瓶に入れ、貼り合わせアルミ箔包装したもの
試験条件：60℃、1 ロット(n=1*)

試験項目	開始時	2 週間
性状	白色のフィルムコーティング錠	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
溶出率(%)	89.8～92.8	94.0～100.8
含量(%)	103.9～104.9	102.0～103.6

＊：含量のみ n=3 で実施したデータ

苛酷試験（60℃、2 週間）の結果、タクロリムス錠 1mg「トーワ」は、それぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

(4) 無包装状態における安定性 [8)]

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」

(1) 加速試験 [9)]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡黄色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	82.7～94.7	80.7～92.6
含量(%)	99.2～101.2	98.5～99.9

(2) 長期保存試験 [10)]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	5 年 6 箇月
性状	淡黄色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	78～90	75～88
含量(%)	96.9～101.2	97.3～98.7

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5 年 6 箇月)の結果、タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

(3) 苛酷試験 [11]

保存形態：ガラス瓶に入れ、貼り合わせアルミ箔包装したもの
試験条件：60℃、1 ロット(n=1*)

試験項目	開始時	2 週間
性状	淡黄色のフィルムコーティング錠	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
溶出率(%)	85.3～94.7	89.7～93.4
含量(%)	99.2～100.5	98.3～98.5

＊：含量のみ n=3 で実施したデータ

苛酷試験（60℃、2 週間）の結果、タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」は、それぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

(4) 無包装状態における安定性 [12]

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

タクロリムス錠 2mg「トーワ」

(1) 加速試験 [13]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	ごくうすい赤色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	80.8～87.6	80.1～89.3
含量(%)	97.6～99.7	97.6～99.2

(2) **長期保存試験** [14)]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	1 年
性状	ごくうすい赤色の フィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	80.8～87.6	79.9～89.0
含量(%)	97.6～99.7	98.5～100.2

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、1 年)及び加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、タクロリムス錠 2mg「トーワ」は通常の市場流通下において 2 年間安定であることが推測された。

(3) **無包装状態における安定性** [15)]

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

タクロリムス錠 3mg「トーワ」

(1) **加速試験** [16)]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡黄色の割線入りの フィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	81.3～100.9	79.7～89.7
含量(%)	99.3～100.6	98.2～99.3

(2) 長期保存試験 [17]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	5 年 6 箇月
性状	淡黄色の割線入りの フィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	80～89	76～86
含量(%)	99.2～99.9	97.4～99.2

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5 年 6 箇月)の結果、タクロリムス錠 3mg「トーワ」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

(3) 苛酷試験 [18]

保存形態：ガラス瓶に入れ、貼り合わせアルミ箔包装したもの
試験条件：60℃、1 ロット(n=1*)

試験項目	開始時	2 週間
性状	淡黄色の割線入りの フィルムコーティング錠	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
溶出率(%)	88.6～92.9	93.5～96.4
含量(%)	99.9～100.6	97.9～98.9

＊：含量のみ n=3 で実施したデータ

苛酷試験（60℃、2 週間）の結果、タクロリムス錠 3mg「トーワ」は、それぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

(4) 無包装状態における安定性 [19]

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光	
				60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし*	問題なし*
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

＊：若干の退色が認められた
注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

(5) **分割後の安定性** [20]

包装形態：開放プラスチックシャーレに入れたもの
試験条件：25℃、60%RH、遮光保存、1 ロット(n=3*)

試験項目		開始時	分割直後	1 箇月	3 箇月
性状	表　面	淡黄色	同左	同左	同左
	分割面	－	白色	同左	同左
溶出率(%)		83.8～88.1	81.4～84.6	77.2～79.5	75.4～76.6
含量(%)		98.3	100.7	99.8	97.5

＊：溶出率のみ n=1 で実施したデータ

包装形態：開放プラスチックシャーレに入れラップで蓋をしたもの
試験条件：25℃、60%RH、3000lx、1 ロット(n=3*)

試験項目		開始時	分割直後	60 万 lx・hr
性状	表　面	淡黄色	同左	同左
	分割面	－	白色	同左
溶出率(%)		83.8～88.1	81.4～84.6	75.1～80.6
含量(%)		98.3	100.7	93.6

＊：溶出率のみ n=1 で実施したデータ

分割後の安定性試験(25℃・相対湿度 60%・遮光保存(3 箇月)及び 25℃・相対湿度 60%(60 万 lx・hr))の結果、タクロリムス錠 3mg「トーワ」はそれぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

タクロリムス錠 5mg「トーワ」

(1) **加速試験** [21]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の楕円形の フィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	75.3～93.3	83.0～90.6
含量(%)	98.3～100.9	97.4～99.5

(2) 長期保存試験 [22]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	3 年
性状	白色の楕円形の フィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	75.3～93.3	83.2～97.7
含量(%)	98.3～100.9	97.7～99.5

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、3 年)の結果、タクロリムス錠 5mg「トーワ」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) 苛酷試験 [23]

保存形態：ガラス瓶に入れ、貼り合わせアルミ箔包装したもの
試験条件：60℃、1 ロット(n=1*)

試験項目	開始時	2 週間
性状	白色の楕円形の フィルムコーティング錠	同左
純度試験	規格内	同左
異性体(互変体)	規格内	同左
溶出率(%)	85.2～89.2	84.1～91.7
含量(%)	99.0～99.5	98.6～99.1

＊：含量のみ n=3 で実施したデータ

苛酷試験（60℃、2 週間）の結果、タクロリムス錠 5mg「トーワ」は、それぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

(4) 無包装状態における安定性 [24]

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

服薬補助ゼリーとの配合変化

タクロリムス錠 1mg「トーワ」

■方法

(1)試験概要

タクロリムス錠 1mg「トーワ」（1 錠）と服薬補助ゼリー（大さじ 1（およそ 15mL））を配合し、配合直後からの変化の有無を確認した。

(2)保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下
保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

(3)試験項目・方法

1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）（n=1）
2) におい：においを確認（n=1）
3) 定量：液体クロマトグラフィー（n=3）

■結果

試験製剤	服薬補助ゼリー（メーカー名）	測定項目	測定時点		
			配合前	配合直後	3 時間後
タクロリムス錠 1mg「トーワ」	らくらく服薬ゼリー（龍角散）	外観	試験製剤：白色のフィルムコーティング錠	微黄白色のゼリーに錠剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに膨潤した錠剤が包まれていた
		におい		レモン様のにおい	同左
		含量（%）	試験製剤：99.6	99.6	98.7
		残存率（%）		100.0	99.1

９．溶出性

(1) 規格及び試験方法 [25)-30)]

タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」、タクロリムス錠 1mg「トーワ」、タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」、タクロリムス錠 2mg「トーワ」、タクロリムス錠 3mg「トーワ」及びタクロリムス錠 5mg「トーワ」は、設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

方　法：日局溶出試験法(パドル法)
試験液：水 900mL
回転数：50rpm
測定法：液体クロマトグラフィー
規　格：60 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。(錠 0.5mg/1mg/2mg)
　　60 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。(錠 1.5mg/3mg/5mg)

(2) 生物学的同等性試験

タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」[31)]

タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」について、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（いずれも、平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、ガイドライン）に従い、溶出試験を行った。

＜測定条件＞

試験液： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm、100rpm

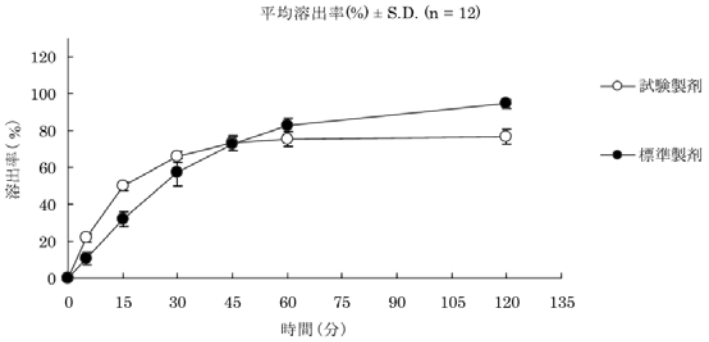
試験製剤：タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」

検体数： n=12

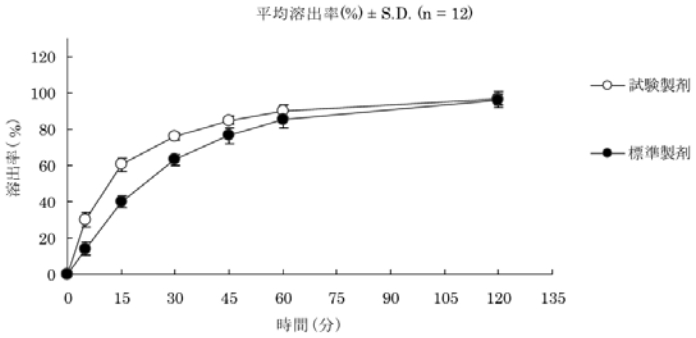
試験法：パドル法

標準製剤：プログラフカプセル 0.5mg

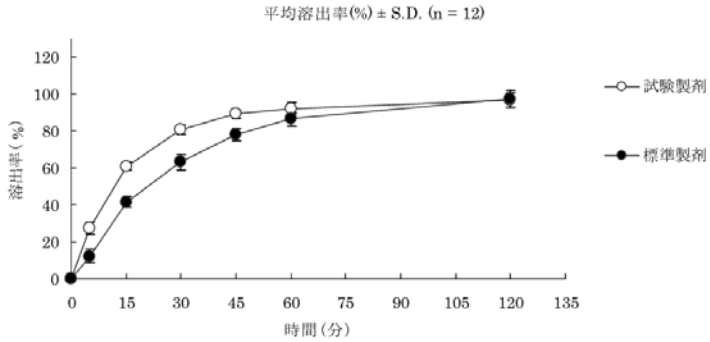
pH1.2，50rpm，パドル法



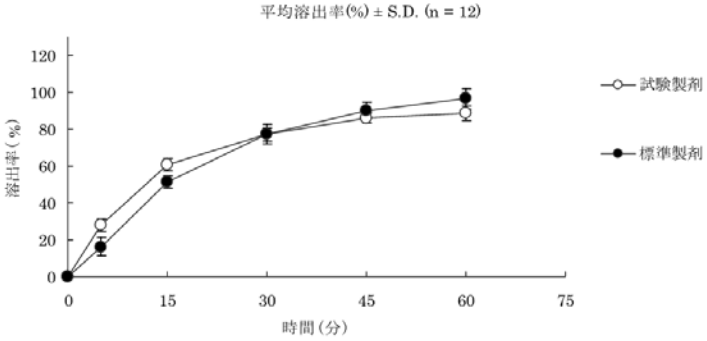
pH5.0，50rpm，パドル法



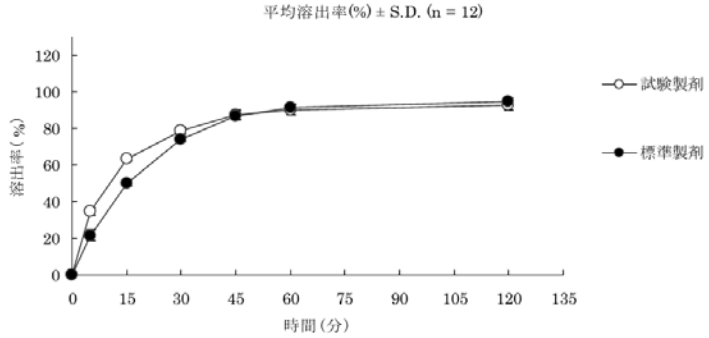
pH6.8，50rpm，パドル法



水，50rpm，パドル法



pH1.2，100rpm，パドル法



類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤	平均溶出率の差(%)	f_2 値	類似性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	49.7	32.1		48.9	f_2 値が 42 以上	適
		30	65.9	57.2				
		45	73.2	73.0				
		60	75.5	82.9				
	pH5.0	15	60.5	40.1		44.2		適
		30	76.1	63.1				
		45	85.0	76.4				
		60	90.1	85.4				
	pH6.8	15	61.0	41.5		42.1		適
		30	80.4	63.2				
		45	89.1	78.3				
		60	92.3	86.6				
	水	15	60.7	51.5	9.2		標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
		45	86.1	90.2	-4.1			
パドル法 100rpm	pH1.2	15	62.0	49.8	12.2			適
		45	85.6	86.2	-0.6			

(n=12)

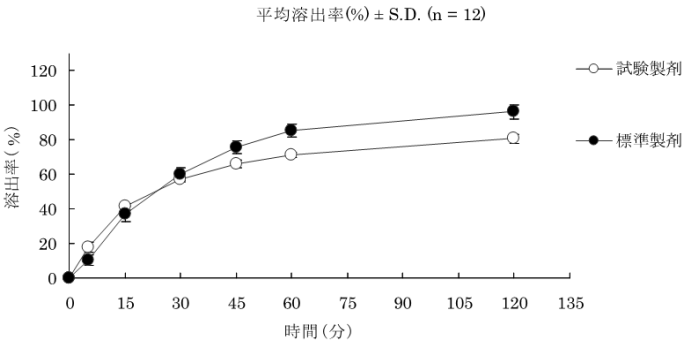
上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。
従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

タクロリムス錠 1mg「トーワ」[32)]

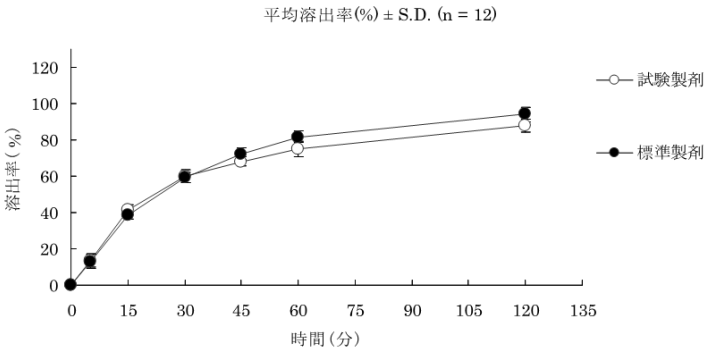
タクロリムス錠 1mg「トーワ」について、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（いずれも、平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、ガイドライン）に従い、溶出試験を行った。

＜測定条件＞
試験液： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
回転数： 50rpm、100rpm
試験製剤：タクロリムス錠 1mg「トーワ」
検体数： n=12
試験法：パドル法
標準製剤：プログラフカプセル 1mg

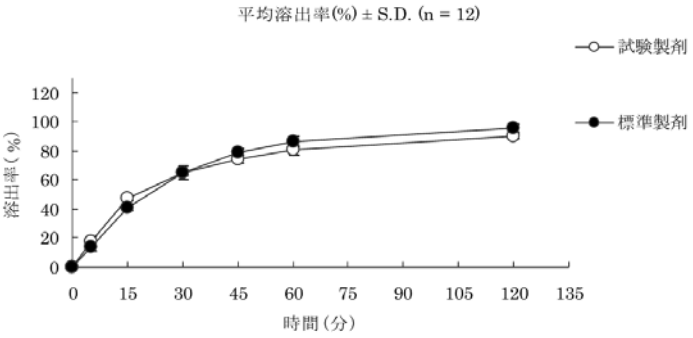
pH1.2，50rpm，パドル法



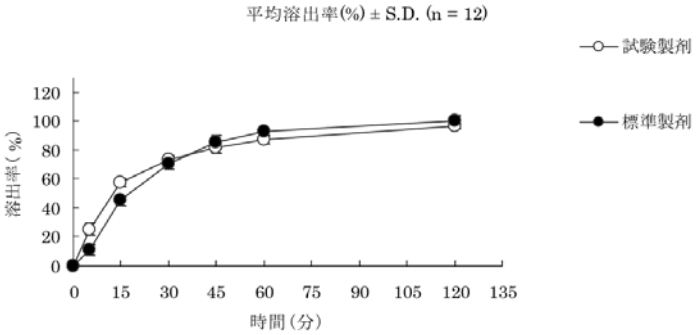
pH5.0，50rpm，パドル法



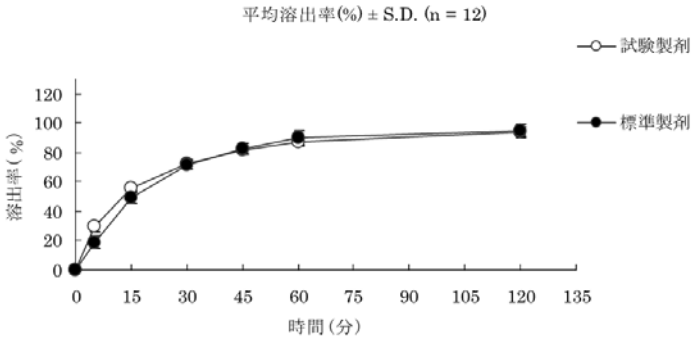
pH6.8，50rpm，パドル法



水，50rpm，パドル法



pH5.0，100rpm，パドル法



類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤	平均溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	41.3	37.1	4.2	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
		60	71.6	85.3	-13.7		
	pH5.0	15	41.4	38.3	3.1		適
		60	75.0	81.7	-6.7		
	pH6.8	15	47.2	41.3	5.9		適
		60	80.5	86.3	-5.8		
	水	15	57.6	45.1	12.5		適
		45	81.6	85.1	-3.5		
パドル法 100rpm	pH5.0	15	55.6	49.1	6.5		適
		45	81.3	82.5	-1.2		

(n=12)

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、タクロリムス錠 1mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。
従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、タクロリムス錠 1mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」[33)]

タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」について、「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 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン) に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたタクロリムス錠 0.5mg「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

＜測定条件＞

試験液： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm、100rpm

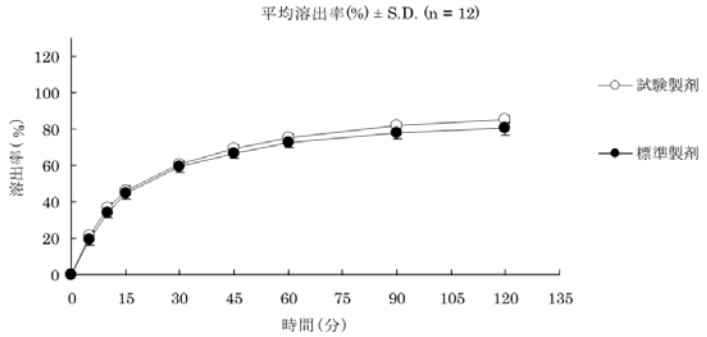
試験製剤：タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」

検体数： n=12

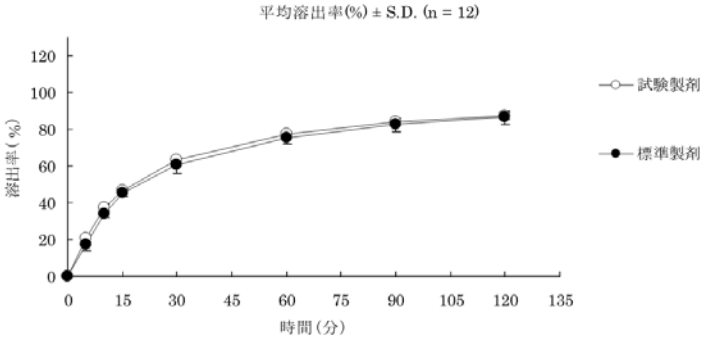
試験法：パドル法

標準製剤：タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」

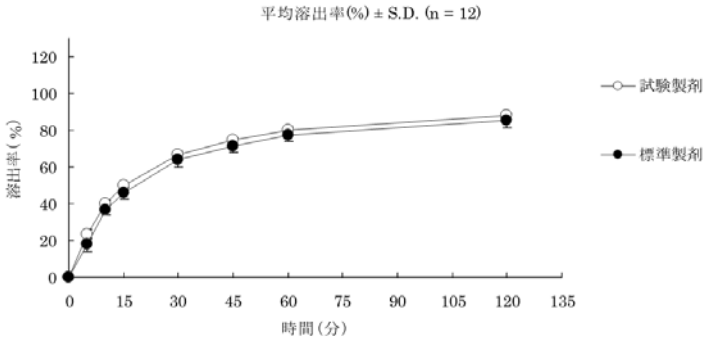
pH1.2，50rpm，パドル法



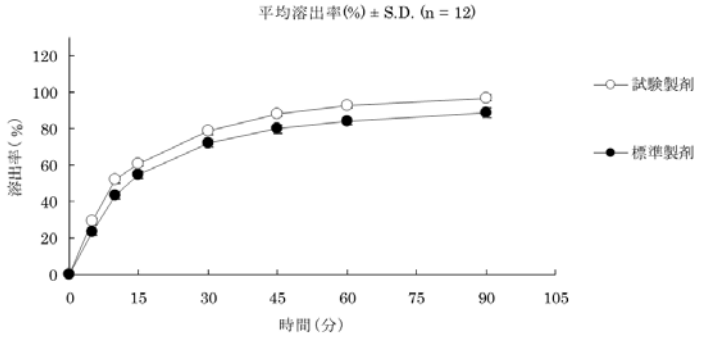
pH5.0，50rpm，パドル法



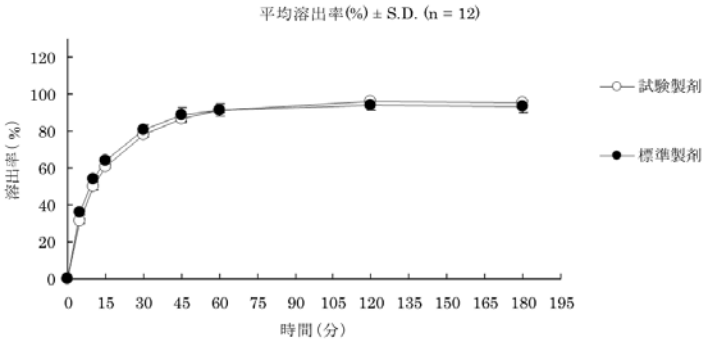
pH6.8，50rpm，パドル法



水，50rpm，パドル法



pH6.8，100rpm，パドル法



①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤	平均溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	46.3	44.4	1.9	標準製剤の平均溶出率の±8%以内	適
		120	85.3	80.5	4.8		
	pH5.0	15	46.6	45.2	1.4	標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
		120	87.4	86.4	1.0		
	pH6.8	10	39.9	36.6	3.3		適
		120	87.7	85.2	2.5		
	水	10	51.9	43.3	8.6		適
		60	92.8	83.7	9.1		
パドル法 100rpm	pH6.8	5	31.3	36.0	-4.7		適
		45	86.4	88.9	-2.5		

(n=12)

②同等性の判定基準及び判定結果（個々の溶出率）

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±12%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	120	82.0 ～ 89.5	73.3 ～ 97.3	0	最終比較時点における個々の溶出率について、平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない	適

(n=12)

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±15%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH5.0	120	84.5 ～ 90.6	72.4 ～ 102.4	0	最終比較時点における個々の溶出率について、平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH6.8	120	85.7 ～ 90.9	72.7 ～ 102.7	0		適
	水	60	90.9 ～ 96.2	77.8 ～ 107.8	0		適
パドル法 100rpm	pH6.8	45	84.4 ～ 87.8	71.4 ～ 101.4	0		適

(n=12)

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。従って、タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」と、標準製剤（タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」）は、生物学的に同等であるとみなされた。

タクロリムス錠 2mg「トーワ」[34)]

タクロリムス錠 2mg「トーワ」について、「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 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、ガイドライン）に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたタクロリムス錠 1mg「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

＜測定条件＞

試験液： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm、100rpm

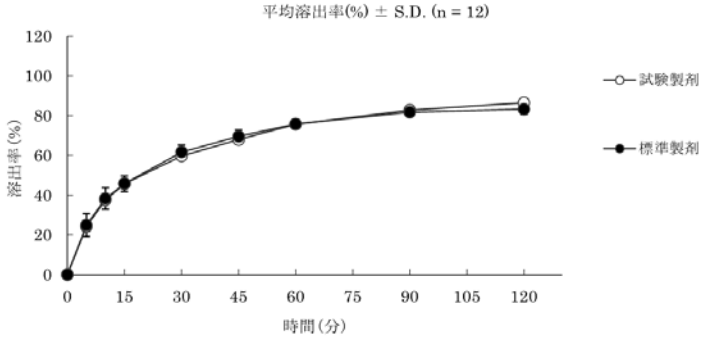
試験製剤：タクロリムス錠 2mg「トーワ」

検体数： n=12

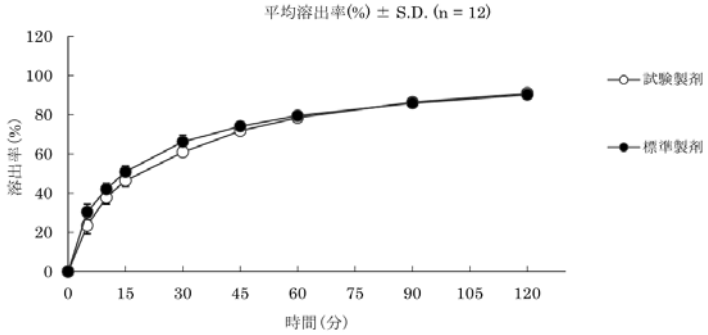
試験法：パドル法

標準製剤：タクロリムス錠 1mg「トーワ」

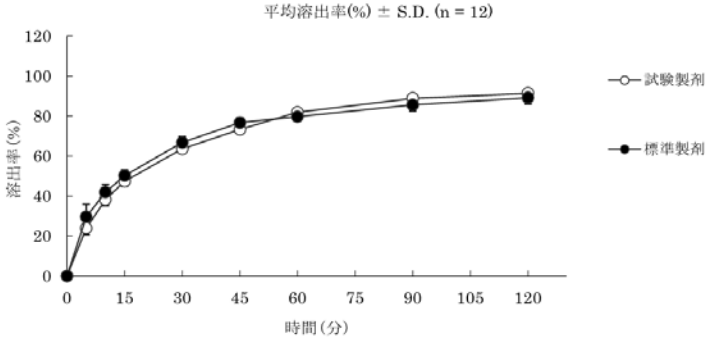
pH1.2，50rpm，パドル法



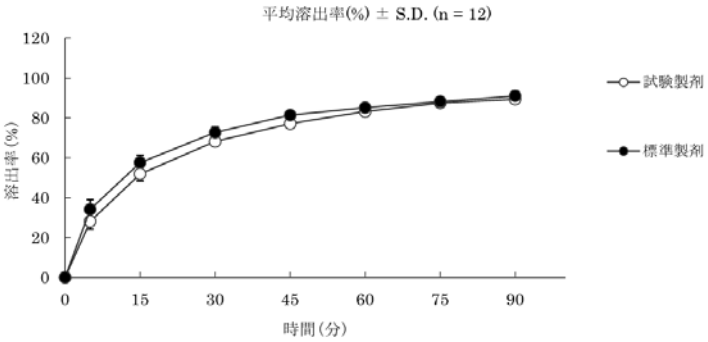
pH4.0，50rpm，パドル法



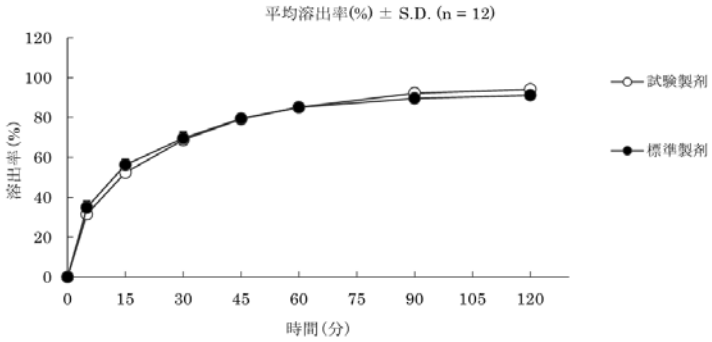
pH6.8，50rpm，パドル法



水，50rpm，パドル法



pH6.8，100rpm，パドル法



①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤	平均溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH 1.2	10	37.5	38.3	-0.8	標準製剤の平均溶出率の±8%	適
		120	86.4	83.2	3.2		
	pH 4.0	10	37.8	42.0	-4.2	標準製剤の平均溶出率の±10%	適
		90	86.4	85.9	0.5		
	pH 6.8	10	38.2	41.9	-3.7		適
		90	88.9	85.6	3.3		
	水	5	28.2	34.2	-6.0		適
		60	83.2	85.1	-1.9		
パドル法 100rpm	pH 6.8	5	31.6	34.9	-3.3		適
		60	85.1	85.1	0.0		

(n=12)

②同等性の判定基準及び判定結果（個々の溶出率）

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率の±12%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH 1.2	120	83.4 ～88.7	74.4 ～98.4	0	最終比較時点における個々の溶出率について，試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で±20%の範囲を超えるものがない	適

(n=12)

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±15%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rmp	pH 4.0	90	84.1 ～88.7	71.4 ～101.4	0	最終比較時点における個々の溶出率について，試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で，±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH 6.8	90	86.7 ～91.3	73.9 ～103.9	0		適
	水	60	78.4 ～87.6	68.2 ～98.2	0		適
パドル法 100rpm	pH 6.8	60	83.2 ～87.2	70.1 ～100.1	0		適

(n=12)

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。従って、タクロリムス錠2 mg「トーワ」と、標準製剤（タクロリムス錠1 mg「トーワ」）は、生物学的に同等であるとみなされた。

タクロリムス錠 3mg「トーワ」[35)]

タクロリムス錠 3mg「トーワ」について、「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 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、ガイドライン）に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたタクロリムス錠 1mg「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

＜測定条件＞

試験液： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm、100rpm

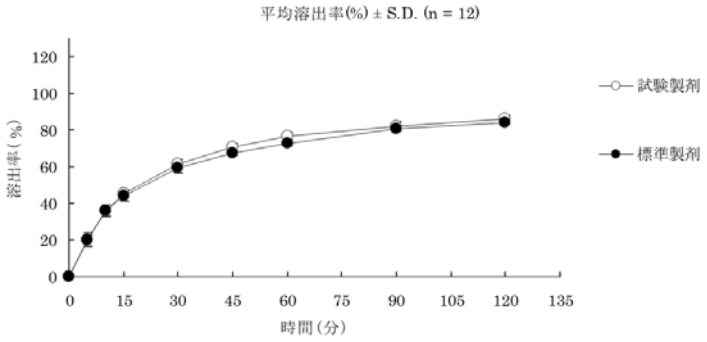
試験製剤：タクロリムス錠 3mg「トーワ」

検体数： n=12

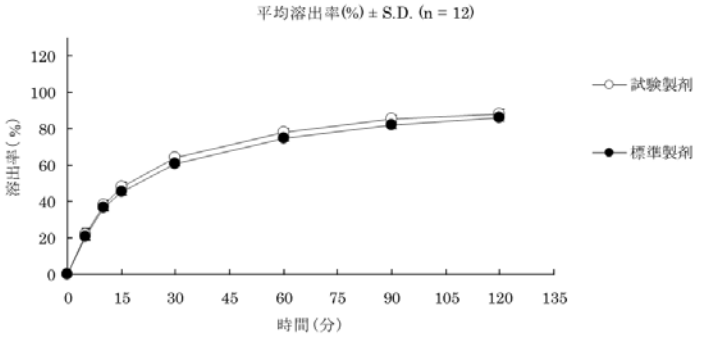
試験法：パドル法

標準製剤：タクロリムス錠 1mg「トーワ」

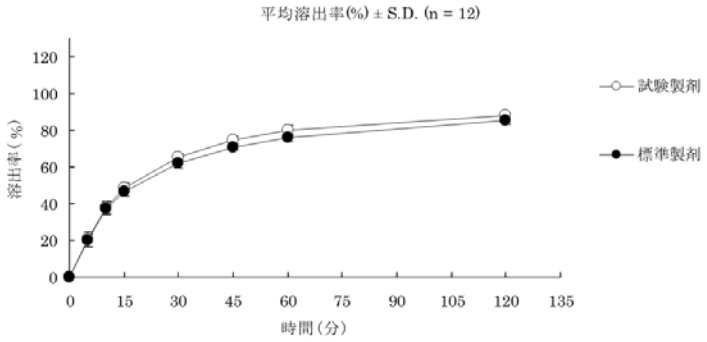
pH1.2，50rpm，パドル法



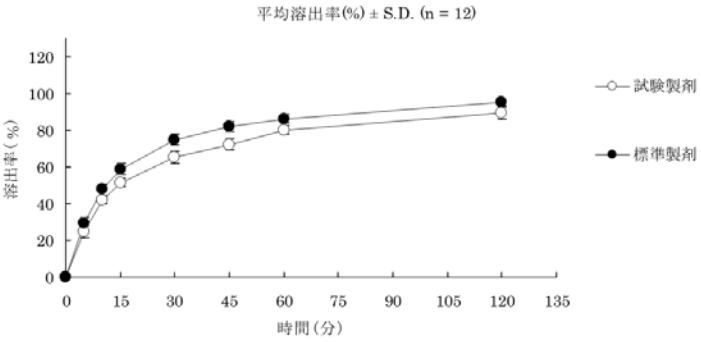
pH5.0，50rpm，パドル法



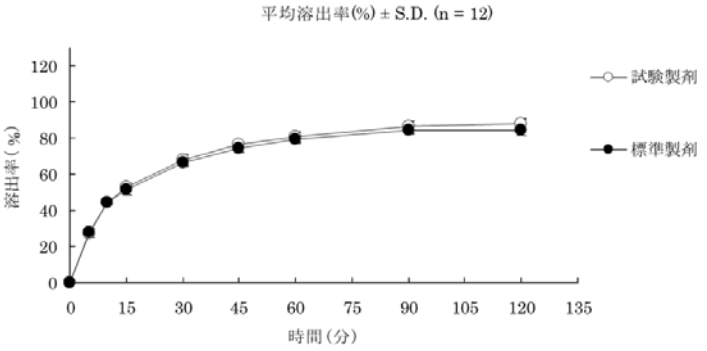
pH6.8，50rpm，パドル法



水，50rpm，パドル法



pH1.2，100rpm，パドル法



①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤	平均溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	45.4	43.8	1.6	標準製剤の平均溶出率の±8%以内	適
		120	86.0	84.3	1.7		
	pH5.0	10	38.0	36.6	1.4	標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
		120	88.2	86.1	2.1		
	pH6.8	10	37.7	37.1	0.6		適
		120	87.7	85.2	2.5		
	水	10	41.7	47.7	-6.0		適
		60	80.3	86.3	-6.0		
パドル法 100rpm	pH1.2	10	44.5	44.1	0.4		適
		120	88.0	84.5	3.5		

(n=12)

②同等性の判定基準及び判定結果（個々の溶出率）

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±12%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	120	83.0～89.6	74.0～98.0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない	適

(n=12)

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±15%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH5.0	120	83.4～91.3	73.2～103.2	0	最終比較時点における個々の溶出率について、平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH6.8	120	84.0～89.6	72.7～102.7	0		適
	水	60	76.9～84.0	65.3～95.3	0		適
パドル法 100 rpm	pH1.2	120	82.8～93.2	73.0～103.0	0		適

(n=12)

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。従って、タクロリムス錠 3mg「トーワ」と、標準製剤（タクロリムス錠 1mg「トーワ」）は、生物学的に同等であるとみなされた。

タクロリムス錠 5mg「トーワ」[36)]

タクロリムス錠 5mg「トーワ」について、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 783 号）及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）（以下、ガイドライン）に従い、溶出試験を行った。

＜測定条件＞

試験液： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm、100rpm

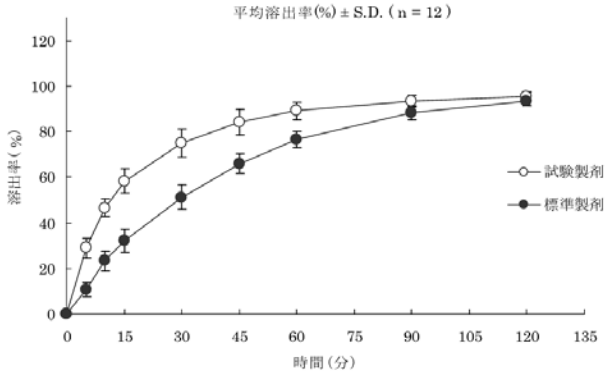
試験製剤：タクロリムス錠 5mg「トーワ」

検体数： n=12

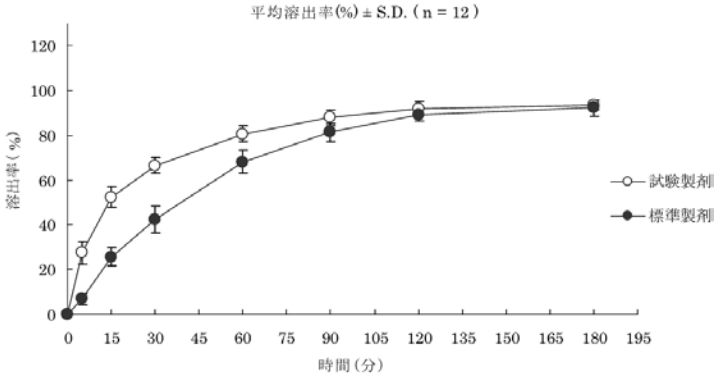
試験法：パドル法

標準製剤：プログラフカプセル 5mg

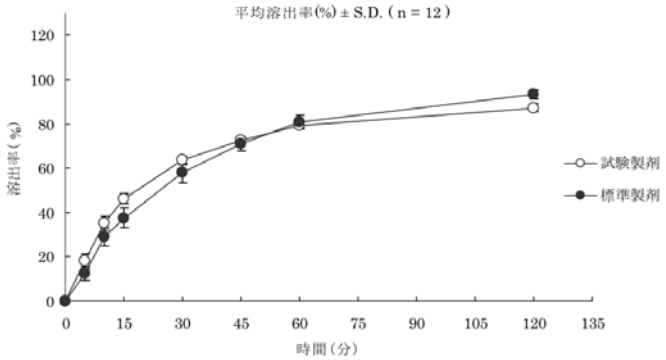
pH1.2，50rpm，パドル法



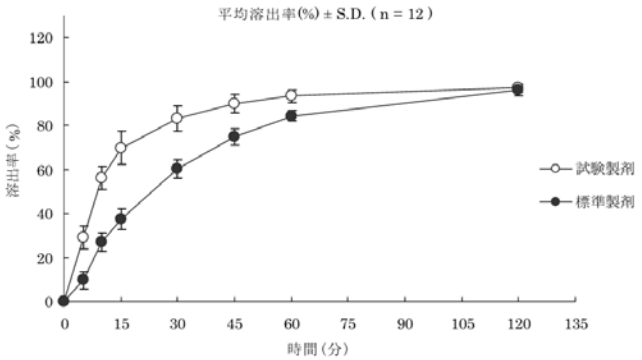
pH5.0，50rpm，パドル法



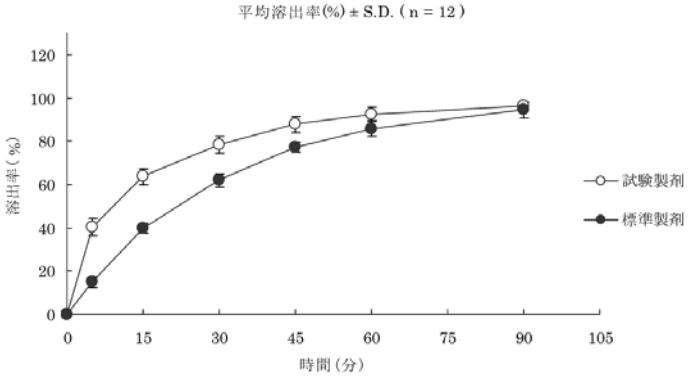
pH6.8，50rpm，パドル法



水，50rpm，パドル法



pH5.0，100rpm，パドル法



類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤	平均溶出率の差(%)	f_2 値	類似性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	58.2	32.1	26.1		標準製剤の平均溶出率の±15%以内	不適
		90	93.3	88.3	5.0			
	pH5.0	30	66.6	42.2		42.4	f_2 値が 42 以上	適
		60	80.6	68.1				
		90	87.9	81.5				
		120	92.1	89.3				
	pH6.8	15	46.3	37.3	9.0		標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
		60	79.1	80.9	-1.8			
	水	15	69.9	37.4	32.4			不適
		60	93.5	84.5	9.0			
パドル法 100rpm	pH5.0	15	63.6	39.9		40.2	f_2 値が 42 以上	不適
		30	78.2	62.1				
		45	87.8	77.1				
		60	92.6	85.6				

(n=12)

上記の結果より、pH1.2、水（50rpm）及び pH5.0（100rpm）の試験条件において、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準を満たしておらず、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動は類似していないと判断した。なお、ガイドラインに基づいて、健康成人を被験者として生物学的同等性試験を行い、タクロリムス錠 5mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

販売名	包装形態	内容量（重量、用量又は個数等）
タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」	PTP 包装	100 錠［10 錠×10、乾燥剤入り］
タクロリムス錠 1mg「トーワ」	PTP 包装	100 錠［10 錠×10、乾燥剤入り］
タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」	PTP 包装	30 錠［10 錠×3、乾燥剤入り］
タクロリムス錠 2mg「トーワ」	PTP 包装	30 錠［10 錠×3、乾燥剤入り］
タクロリムス錠 3mg「トーワ」	PTP 包装	30 錠［10 錠×3、乾燥剤入り］
タクロリムス錠 5mg「トーワ」	PTP 包装	20 錠［10 錠×2、乾燥剤入り］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	包装形態	材質
タクロリムス錠0.5mg「トーワ」	PTP 包装	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り)：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
タクロリムス錠1mg「トーワ」	PTP 包装	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り)：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
タクロリムス錠1.5mg「トーワ」	PTP 包装	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り)：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
タクロリムス錠2mg「トーワ」	PTP 包装	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り)：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
タクロリムス錠3mg「トーワ」	PTP 包装	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り)：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
タクロリムス錠5mg「トーワ」	PTP 包装	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り)：アルミニウム・ポリエチレンラミネート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

タクロリムス錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg「トーワ」

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

タクロリムス錠 5mg「トーワ」

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

タクロリムス錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg「トーワ」

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。

タクロリムス錠 5mg「トーワ」

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

タクロリムス錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg「トーワ」

6. 用法及び用量

〈腎移植の場合〉

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

〈肝移植の場合〉

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

〈心移植の場合〉

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

〈肺移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.05～0.15mg/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少量で維持する。

〈膵移植の場合〉

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

〈小腸移植の場合〉

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

〈骨髄移植の場合〉

通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06mg/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。

タクロリムス錠 5mg「トーワ」

6. 用法及び用量

〈腎移植の場合〉

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

〈肝移植の場合〉

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

〈心移植の場合〉

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

〈肺移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.05～0.15mg/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少量で維持する。

〈膵移植の場合〉

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

〈小腸移植の場合〉

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

〈骨髄移植の場合〉

通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06mg/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
該当資料なし

4．用法及び用量に関連する注意
タクロリムス錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg「トーワ」

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 本剤（錠剤）を使用するに当たっては、次の点に留意すること。
7.2.1 顆粒剤と本剤（錠剤）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；16.1.8 参照］
7.2.2 本剤（錠剤）と顆粒剤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 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 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］

タクロリムス錠5mg「トーワ」

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 本剤（錠剤）を使用するに当たっては、次の点に留意すること。
7.2.1 顆粒剤と本剤（錠剤）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 本剤（錠剤）と顆粒剤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 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。[37),38),39),40)]

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、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カ月生存率は81.7%であった。[41),42)]

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。[43),44)]

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］

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。[45),46),47)]

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。[48)]

［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。[49)]

〈重症筋無力症〉【錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg のみ該当】

国内前期第Ⅱ相試験

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。[50)]

(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。[51)]

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。[52),53)]

② 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

「Ⅴ．5．(3)．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」の項参照

〈重症筋無力症〉【錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg のみ該当】

国内第Ⅲ相比較試験

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。[54)]

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

〈関節リウマチ〉【錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg 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。[55)~58)]

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（%）］

※非高齢者に対する本剤の承認された 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（%）］

※高齢者に対する本剤の承認された 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。

〈ループス腎炎〉【錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg 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。[59)]

	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

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。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。両試験とも用量は1回0.025mg/kg1日2回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度（10～15ng/mL）となるよう用量調節した注)。[60),61)]

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）及び66.7%（6/9例）であった。[60),61)]

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[60),61)]

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。

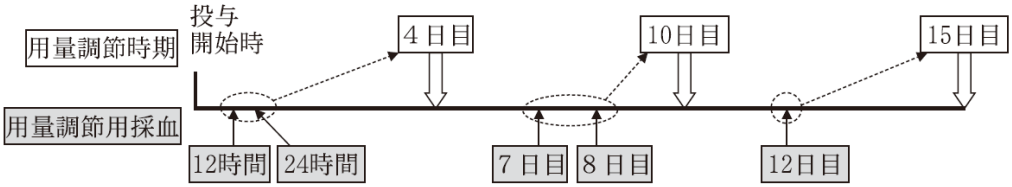
※3：$C^{\#}$が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍（＝7.5/12.5倍）した用量とする。

$C^{\$}$：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

〈重症筋無力症〉【錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg のみ該当】

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)。[62]

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.）

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉【錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg 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）

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。[63]

(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

使用成績調査・長期特別調査

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。[64]

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。[65]

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。[66]

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。[67]

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
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 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。[68)]
［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。[68)]

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
該当しない

(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（外国人データ）。[69)-72)]
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（外国人データ）。[71),73),74)]
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（外国人データ）。[75),76)]
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（外国人データ）。[77),78),79)]

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

シクロスポリン等の免疫抑制剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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。[80)]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 作用

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-1β及び IL-6 等の産生も抑制する。[81),82),83)]

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。[81),82)]

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、イヌ、ラット）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。[84),85),86)]

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。[87),88),89)]

③ 移植片対宿主病モデル（マウス、ラット）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。[90),91)]

④ 腎移植モデル（ヒヒ、イヌ、ラット）、心移植モデル（ラット）、肺移植モデル（イヌ）及び膵移植モデル（イヌ）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。[90),92)～96)]

3) 関節炎に対する作用

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。[97),98),99)]

4) 腎炎に対する作用

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。[100)]

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。[101)]

6) 間質性肺炎に対する作用

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。また、肺傷害モデル（マウス、イヌ）の生存率を改善する。[102),103),104)]

7) 重症筋無力症に対する作用

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。[105)]

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

移植領域：骨髄移植における移植片対宿主病の好発時期には 10～20ng/mL
（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」の項参照）

潰瘍性大腸炎：10～15ng/mL（投与 2 週間)、5～10ng/mL（投与 2 週後以降）
多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎[注)]：5～10ng/mL
（「Ⅴ．3．(1)用法及び用量の解説」の項参照）
注)錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg のみ

(2) 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。[37)]

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (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（外国人でのタクロリムスカプセル投与時のデータ)。[106)]

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（外国人でのタクロリムスカプセル投与時のデータ)。[107)]

4) 関節リウマチ【錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg 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（外国人データ)。[108)]

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (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。[109),110)]

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、タクロリムス投与 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。[111)]

5) ループス腎炎【錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg 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。[112)]

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。[113)]

Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（ng・h/mL）
2.4±1.4	22±13	136±105

（平均±S.D.）

7) **多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎【錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg 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。[114)]

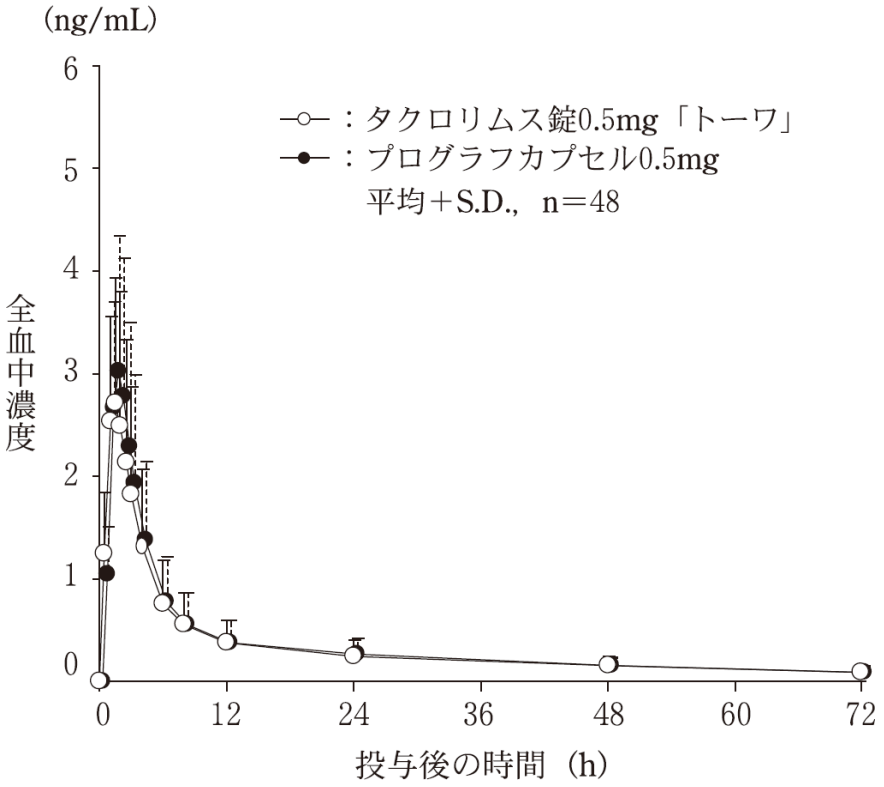
8) **タクロリムスカプセルとタクロリムス顆粒の比較**
成人腎移植患者 9 例にタクロリムスカプセル及びタクロリムス顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。[42)]

症例番号	投与量 (mg/回)	カプセル		顆粒		比（顆粒/カプセル）	
		Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng・h/mL)	Cmax	$AUC_{0\text{-}12h}$
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

タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」[115)]

タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」1 錠とプログラフカプセル 0.5mg 1 カプセル(タクロリムスとして 0.5mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)
タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」	24.39±13.29	2.865±1.280	1.48±0.57	32.95±6.65
プログラフカプセル 0.5mg	25.30±13.50	3.196±1.356	1.45±0.38	31.95±7.19

（平均±S.D.，n=48）

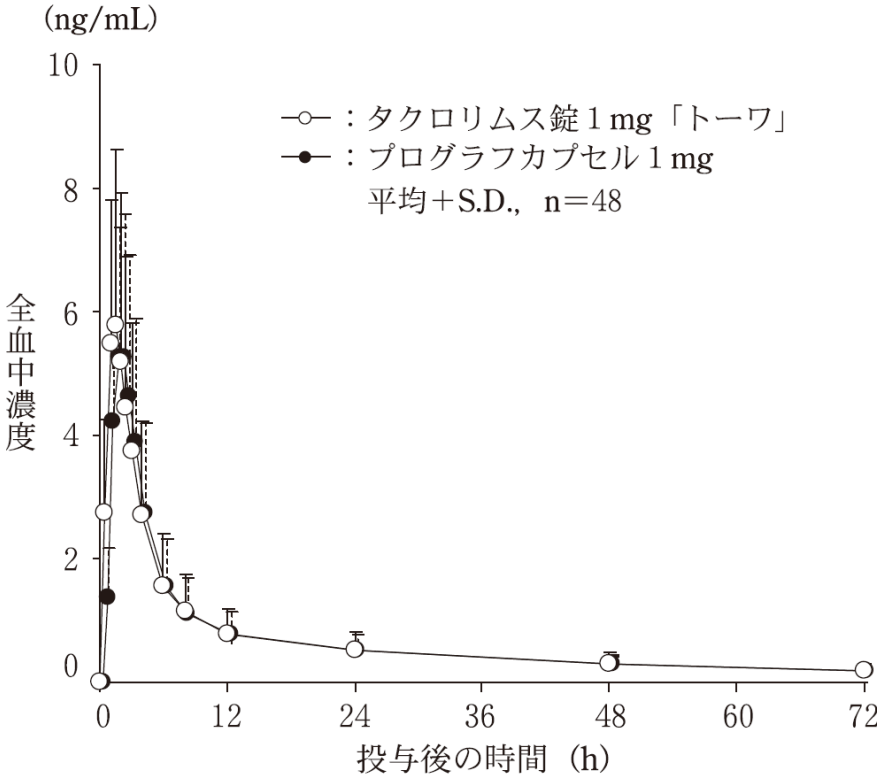
全血中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}72h}$	Cmax
平均値の差	log(0.9716)	log(0.8887)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.8632)～log(1.0936)	log(0.8073)～log(0.9783)

タクロリムス錠 1mg「トーワ」[115)]

タクロリムス錠 1mg「トーワ」1 錠とプログラフカプセル 1mg 1 カプセル(タクロリムスとして 1mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)
タクロリムス錠 1mg「トーワ」	50.4±25.9	6.299±2.728	1.46±0.50	30.62±3.35
プログラフカプセル 1mg	48.3±23.1	5.760±2.296	1.67±0.47	30.66±3.24

（平均±S.D.，n=48）

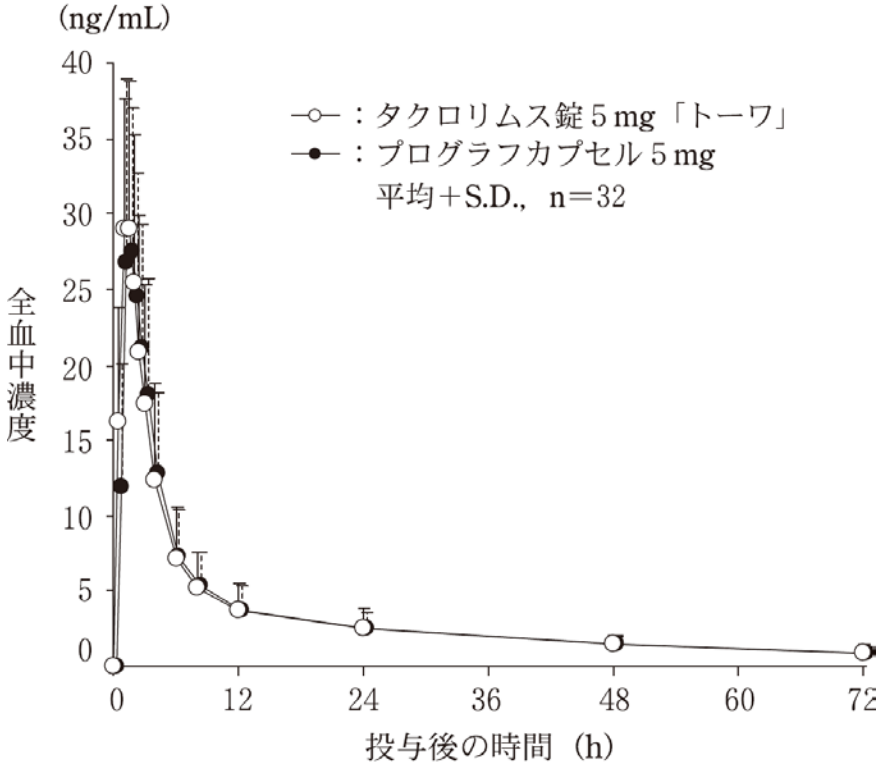
全血中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}72h}$	Cmax
平均値の差	log(1.0400)	log(1.0807)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9548)～log(1.1327)	log(0.9962)～log(1.1724)

タクロリムス錠 5mg「トーワ」[115)]

タクロリムス錠 5mg「トーワ」1 錠とプログラフカプセル 5mg 1 カプセル(タクロリムスとして 5mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)
タクロリムス錠 5mg「トーワ」	244.2±101.6	33.17±8.99	1.30±0.49	31.61±3.93
プログラフカプセル 5mg	240.6±91.9	31.58±10.36	1.53±0.65	30.31±3.71

（平均±S.D.，n=32）

全血中濃度並びに AUC、Cmax 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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}72h}$	Cmax
平均値の差	log(1.0078)	log(1.0586)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.8872)～log(1.1448)	log(0.9548)～log(1.1737)

(3) 中毒域

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。（「Ⅴ．3.(1)用法及び用量の解説」の項参照）

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

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Cmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した（外国人データ)。[116]

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。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がある。[117),118),119)]

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

販売名	kel
タクロリムス錠0.5mg「トーワ」[115)]	0.0234±0.0147 hr^{-1} （健康成人男子、絶食単回経口投与）
タクロリムス錠1mg「トーワ」[115)]	0.02290±0.00251 hr^{-1} （健康成人男子、絶食単回経口投与）
タクロリムス錠5mg「トーワ」[115)]	0.02224±0.00256 hr^{-1} （健康成人男子、絶食単回経口投与）

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

(1) バイオアベイラビリティ

「Ⅶ．1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(2) 経口吸収性

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。[120]

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

「Ⅶ．5．(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ．6．(5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

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)。[121]

(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

ラットに ^{14}C 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。[122]

(6) 血漿蛋白結合率

タクロリムスの血漿蛋白結合率は 98.8%以上であった。[117]

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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)。[123]

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

タクロリムスは主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[124]

(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活性比、存在比率

該当資料なし

７．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（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。[125]

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

「Ⅷ．10．過量投与」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

タクロリムス錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg「トーワ」

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。
1.2 顆粒剤と本剤（錠剤）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。

タクロリムス錠 5mg「トーワ」

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。
1.2 顆粒剤と本剤（錠剤）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」を参照すること。

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」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

タクロリムス錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg「トーワ」

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。［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ので、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場合が多いことから、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。

タクロリムス錠 5mg「トーワ」

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。［11.1.1 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ので、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

タクロリムス錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg「トーワ」

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］

タクロリムス錠 5mg「トーワ」

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]

(2) 腎機能障害患者

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。

(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[126]。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[127]。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[121),128]。

(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
タクロリムス錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg「トーワ」

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、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。

タクロリムス錠 5mg「トーワ」

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

タクロリムス錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg「トーワ」

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］

タクロリムス錠 5mg「トーワ」

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 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[129]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[129]。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 スピロノラクトン （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 サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 ブロモクリプチン 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	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	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。

テラプレビル	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。テラプレビル 750mg1 日 3 回 8 日間服用後、本剤を併用したとき、本剤の AUC が 70 倍に上昇したとの報告がある[130]。
グラゾプレビル レテルモビル	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	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。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（25mg・150mg・100mg）1 日 1 回服用後、本剤を併用したとき、本剤の AUC が 86 倍に上昇したとの報告がある。
抗てんかん剤 　カルバマゼピン 　フェノバルビタール 　フェニトイン※※ 抗生物質 　リファンピシン 　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。
腎毒性のある薬剤 　アムホテリシン B 　アミノ糖系抗生物質 　スルファメトキサゾール・トリメトプリム 　非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン 　インフルエンザ HA ワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。

免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬（DMARD） メトトレキサート 等 ［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ので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

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

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

タクロリムス錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg「トーワ」

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。
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ことがある。［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］

タクロリムス錠 5mg「トーワ」

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。
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。

(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）			
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[131),132)]。

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

タクロリムス錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg「トーワ」

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 TNFα製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。

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ニ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。

タクロリムス錠 5mg「トーワ」

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ．6．(5) 妊婦」の項及び「Ⅷ．12．(2)非臨床試験に基づく情報」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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：劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

２．有効期間

5 年（錠 0.5mg、錠 1mg、錠 1.5mg、錠 3mg）

2 年（錠 2mg）

3 年（錠 5mg）

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意 アルミピロー開封後は湿気、光を避けて保存すること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

・関節リウマチ　タクロリムス錠「トーワ」使用ガイド

・タクロリムス「トーワ」を服用される方へ

・タクロリムス「トーワ」を服用される関節リウマチの方へ

・タクロリムス「トーワ」を服用される潰瘍性大腸炎の方へ

・タクロリムス錠「トーワ」を服用される患者さんへ　規格取り違え防止資材

（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分：プログラフカプセル 0.5mg/1mg/5mg、プログラフ顆粒 0.2mg/1mg、プログラフ注射液 2mg/5mg、プロトピック軟膏 0.1%、プロトピック軟膏 0.03%小児用、グラセプターカプセル 0.5mg/1mg/5mg、タリムス点眼液 0.1%

同効薬：(移植領域、重症筋無力症)サンディミュン内用液 10%、サンディミュン点滴静注用 250mg、ネオーラル内用液 10%・10mg/25mg/50mg カプセル

(関節リウマチ)リウマトレックスカプセル 2mg、ブレディニン錠 25/50、ブレディニン OD 錠 25/50、アラバ錠 10mg/20mg/100mg

(ループス腎炎)ブレディニン錠 25/50、ブレディニン OD 錠 25/50

(潰瘍性大腸炎)イムラン錠 50mg、アザニン錠 50mg

(多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎)なし

７．国際誕生年月日

1993 年 4 月 2 日(日本)

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年　月　日	承認番号	薬価基準収載 年　月　日	販売開始 年 月 日
タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」	2013年8月15日	22500AMX01651	2013年12月13日	2013年12月13日
タクロリムス錠 1mg「トーワ」	2013年8月15日	22500AMX01649	2013年12月13日	2013年12月13日
タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」	2013年8月15日	22500AMX01646	2013年12月13日	2013年12月13日
タクロリムス錠 2mg「トーワ」	2017年8月15日	22900AMX00679	2017年12月8日	2017年12月8日
タクロリムス錠 3mg「トーワ」	2013年8月15日	22500AMX01644	2013年12月13日	2013年12月13日
タクロリムス錠 5mg「トーワ」	2013年8月15日	22500AMX01642	2013年12月13日	2013年12月13日

９．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

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2013 年 11 月 29 日

内容：以下の下線部分を追加した。【錠 0.5mg/1mg/1.5mg/3mg/5mg のみ該当】

	旧	新
効能又は効果	（略） （該当する記載なし）	（略） 4．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)
用法及び用量	（略） （該当する記載なし）	（略） 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。

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2014 年 5 月 9 日
内容：以下の下線部分を追加した。【錠 0.5mg/1mg/1.5mg/3mg のみ該当】

	旧	新
効能又は効果	（略） （該当する記載なし） （略）	（略） 3. 重症筋無力症 （略）
用法及び用量	（略） （該当する記載なし） （略）	（略） 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。 （略）

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2017 年 4 月 12 日
内容：以下の下線部分を追加した。【錠 0.5mg/1mg/1.5mg/3mg のみ該当】

	旧	新
効能又は効果	（略） （該当する記載なし） （略）	（略） 5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） （略）
用法及び用量	（略） （該当する記載なし） （略）	（略） 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。 （略）

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2017 年 9 月 20 日
内容：以下の下線部分を追加した。【錠 2mg のみ該当】

	旧	新
効能又は効果	（略） （該当する記載なし） （略）	（略） 5.ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） （略）
用法及び用量	（略） （該当する記載なし） （略）	（略） 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。 （略）

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2023 年 12 月 13 日
内容：以下の下線部分を追加した。【錠 0.5mg/1mg/1.5mg/2mg/3mg のみ該当】

	旧	新
効能又は効果	（略） （該当する記載なし）	（略） ○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎
用法及び用量	（略） （該当する記載なし）	（略） 〈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．

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT（9 桁） 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」	3999014F1023	3999014F1023	122809001	622280901
タクロリムス錠 1mg「トーワ」	3999014F2020	3999014F2020	122810601	622281001
タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」	3999014F3026	3999014F3026	122811301	622281101
タクロリムス錠 2mg「トーワ」	3999014F6033	3999014F6033	125809701	622580901
タクロリムス錠 3mg「トーワ」	3999014F4022	3999014F4022	122812001	622281201
タクロリムス錠 5mg「トーワ」	3999014F5029	3999014F5029	122813701	622281301

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) 社内資料：加速試験(錠 0.5mg)
2) 社内資料：長期保存試験(錠 0.5mg)
3) 社内資料：苛酷試験(錠 0.5mg)
4) 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 0.5mg)
5) 社内資料：加速試験(錠 1mg)
6) 社内資料：長期保存試験(錠 1mg)
7) 社内資料：苛酷試験(錠 1mg)
8) 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 1mg)
9) 社内資料：加速試験(錠 1.5mg)
10) 社内資料：長期保存試験(錠 1.5mg)
11) 社内資料：苛酷試験(錠 1.5mg)
12) 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 1.5mg)
13) 社内資料：加速試験(錠 2mg)
14) 社内資料：長期保存試験(錠 2mg)
15) 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 2mg)
16) 社内資料：加速試験(錠 3mg)
17) 社内資料：長期保存試験(錠 3mg)
18) 社内資料：苛酷試験(錠 3mg)
19) 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 3mg)
20) 社内資料：分割後の安定性試験(錠 3mg)
21) 社内資料：加速試験(錠 5mg)
22) 社内資料：長期保存試験(錠 5mg)
23) 社内資料：苛酷試験(錠 5mg)
24) 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 5mg)
25) 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 0.5mg)
26) 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 1mg)
27) 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 1.5mg)
28) 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 2mg)
29) 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 3mg)
30) 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 5mg)
31) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 0.5mg)
32) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 1mg)
33) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 1.5mg)
34) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 2mg)
35) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 3mg)
36) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 5mg)
37) 石橋道男 他：移植．1994；29(3)：294-313
38) 深尾　立 他：移植．1994；29(6)：614-631
39) 落合武徳 他：移植．1994；29(6)：650-681
40) 打田和治 他：移植．1994；29(6)：632-649
41) 上本伸二 他：臨床麻酔．1993；17(8)：1087-1089
42) Inomata,Y.et al.：Transplantation．1996；61(2)：247-252
43) 上本伸二 他：今日の移植．1999；12(4)：445-451
44) 上本伸二 他：今日の移植．2000；13(2)：185-194
45) 平岡　諦 他：今日の移植．1997；10(4)：593-604
46) 金丸昭久 他：今日の移植．1998；11(3)：367-380
47) 平岡　諦 他：今日の移植．1998；11(5)：649-676
48) 平岡　諦 他：今日の移植．2000；13(3)：277-288

49) 正岡　徹 他：今日の移植．1993；6(3)：313-320
50) 全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験（プログラフカプセル：2001 年 1 月 12 日承認、申請資料概要ト.2）
51) 高橋公太 他：移植．1994；29(6)：682-697
52) 高原史郎 他：今日の移植．1999；12(5)：537-543
53) 大島伸一 他：移植．2001；36(1)：20-38
54) 重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験（プログラフカプセル：2009 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
55) Kondo,H.et al.：J.Rheumatol．2004；31(2)：243-251
56) 関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要ト.1.4）
57) 関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要ト.1.5）
58) Kawai,S.et al.：Rheumatology．2006；45(4)：441-444
59) 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 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.6.1、2.7.3.3）
60) 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 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
61) 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 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.3、2.7.6.2）
62) 重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（プログラフカプセル：2009 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.3.2、2.7.6.2）
63) 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 年 6 月 14 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
64) 鯉渕康全 他：今日の移植．2009；22(2)：255-260
65) 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（プログラフ注射液/カプセル/顆粒：2012 年 6 月 29 日、再審査報告書）
66) 肺移植に関する特定使用成績調査の概要（プログラフ注射液/カプセル/顆粒：2012 年 6 月 29 日、再審査報告書）
67) 膵移植に関する特定使用成績調査の概要（プログラフ注射液/カプセル/顆粒：2012 年 6 月 29 日、再審査報告書）
68) 藤澤弘佳 他：今日の移植．2009；22(2)：245-253
69) Reichart,B.et al.：J.Heart Lung Transplant．1998；17(8)：775-781
70) Taylor,D.O.et al.：J.Heart Lung Transplant．1999；18(4)：336-345
71) Mentzer,R.M.Jr.et al.：Transplantation．1998；65(1)：109-113
72) Pham,S.M.et al.：J.Thorac.Cardiovasc.Surg．1996；111(4)：764-772 41)
73) Keenan,R.J.et al.：Ann.Thorac.Surg．1995；60(3)：580-585
74) Reichenspurner,H.et al.：Transplantation．1999；68(1)：67-71
75) Gruessner,R.W.G.：Clin.Transplant．1997；11(4)：299-312
76) Corry,R.J.et al.：Transplant.Proc．1998；30(2)：521
77) Atkison,P.et al.：Pediatr.Transplant．1997；1(2)：111-118
78) 古川博之 他：今日の移植．1997；10(4)：527-536
79) Kareem,M.A.et al.：Ann.Surg．2009；250(4)：567-581
80) 奥原正國 他：日本農芸化学会誌．1996；70(1)：1-8
81) Kino,T.et al.：J.Antibiot．1987；40(9)：1256-1265
82) Sakuma,S.et al.：Br.J.Pharmacol．2000；130(7)：1655-1663
83) Sakuma,S.et al.：Int.Immunopharmacol．2001；1(4)：749-757
84) Monden,M.et al.：Transplant.Proc．1990；22(1)Suppl.1：66-71
85) Todo,S.et al.：Transplant.Proc．1987；19(5)Suppl.6：64-67
86) 稲垣和郎：広島大学医学雑誌．1988；36(1)：81-89
87) 岡村直孝：移植．1991；26(5)：436-444
88) Mazzaferro,V.et al.：Transplant.Proc．1990；22(1)Suppl.1：93-95
89) Loreal,O.et al.：Transplant.Proc．1991；23(6)：2825-2828

90) 効力を裏付ける薬理試験（プログラフカプセル/注射液：2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.1）
91) Markus,P.M.et al.：Surgery．1991；110(2)：357-364
92) Todo,S.et al.：Surgery．1989；106(2)：444-451
93) Ochiai,T.et al.：Transplant.Proc．1987；19(5)Suppl.6：53-56
94) Ochiai,T.et al.：Transplantation．1987；44(6)：734-738
95) 和田洋巳 他：今日の移植．1992；5(4)：387-391
96) 剣持　敬 他：日本外科学会雑誌．1992；93(6)：626-631
97) Sakuma,S.et al.：Inflamm.Res．2001；50(10)：509-514
98) Magari,K.et al.：Inflamm.Res．2003；52(12)：524-529
99) Magari,K.et al.：J.Rheumatol．2003；30(10)：2193-2200
100) マウス腎炎モデル・薬理作用（プログラフカプセル：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
101) IL10 欠損マウス・薬理作用（プログラフカプセル：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
102) Fujiki,M.et al.：Am.J.Respir.Cell Mol.Biol．1999；21(6)：675-683
103) Koshika,T.et al.：Am.J.Respir.Crit.Care Med．2001；163(1)：79-84
104) Koshika,T.et al.：Eur.J.Pharmacol．2005；515(1-3)：169-178
105) Yoshikawa,H.et al.：J.Autoimmun．1997；10(1)：11-16
106) McDiarmid,S.V.et al.：Transplantation．1993；55(6)：1328-1332
107) Jain,A.et al.：Transplant.Proc．1994；26(3)：1609-1610
108) 関節リウマチ患者・薬物動態（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要へ.1.2).(1)）
109) 関節リウマチ患者・薬物動態（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要へ.1.2).(2)）
110) 関節リウマチ患者・薬物動態（プログラフカプセル：2005 年 4 月 11 日承認、申請資料概要へ.1.2).(3)）
111) 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 年 4 月 11 日承認、審査報告書）
112) ループス腎炎患者・薬物動態（プログラフカプセル：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
113) 潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（プログラフカプセル：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
114) 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 年 6 月 14 日承認、申請資料概要 2.7.4.5、2.7.6.1）
115) 陶　易王 他：医学と薬学．2013；70(3)：555-581
116) Dressler,D.et al.：Clin.Pharmacol.Ther．1996；59(2)：151
117) 分布（プログラフカプセル：2001 年 1 月 12 日承認、申請資料概要へ.総括）
118) 薬物相互作用（プログラフカプセル：2001 年 1 月 12 日承認、申請資料概要へ.2）
119) Shiraga,T.et al.：Biochem.Pharmacol．1994；47(4)：727-735
120) 潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（プログラフカプセル：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
121) Jain,A.et al.：Transplantation．1997；64(4)：559-565
122) Iwasaki,K.et al.：薬物動態．1998；13(3)：259-265
123) Christians,U.et al.：Transplant.Proc．1991；23(6)：2741-2744
124) 白神歳文 他：薬物動態．1999；14(4)：277-285
125) Venkataramanan,R.et al.：Transplant.Proc．1991；23(6)：2736-2740
126) Saegusa,T.et al.：基礎と臨床．1992；26(3)：969-981
127) Zheng,S.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol．2013；76(6)：988-996
128) Coscia,L.A.et al.：Best Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol．2014；28(8)：1174-1187
129) Fung,J.J.et al.：Transplant.Proc．1990；22(1)Suppl.1：6-12
130) Garg,V.et al.：Hepatology．2011；54(1)：20-27
131) Curran,C.F.et al.：Transplantation．1996；62(9)：1376-1377
132) Mrvos,R.et al.：J.Toxicol.Clin.Toxicol．1997；35(4)：395-399
133) 社内資料：粉砕後の安定性試験
134) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

該当資料なし

２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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）

(1) 粉砕 [133)]

タクロリムス錠 2mg「トーワ」

タクロリムス錠 2mg「トーワ」は，タクロリムス錠 1mg「トーワ」と素錠部の有効成分及び添加物の組成比が等しいことから，粉砕後の安定性につきましてはタクロリムス錠 1mg「トーワ」の結果をご参照ください.

タクロリムス錠 0.5mg/1mg/1.5mg/3mg/5mg「トーワ」

■　試験製剤

タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」
タクロリムス錠 1mg「トーワ」
タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」
タクロリムス錠 3mg「トーワ」
タクロリムス錠 5mg「トーワ」

■　方法

◇　検体作製方法

タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」
試験製剤 272 錠をとり, 錠剤粉砕機（ラボミルサープラス LM-PLUS）で 15 秒間粉砕する. (n=1)

タクロリムス錠 1mg「トーワ」
試験製剤 200 錠をとり, 錠剤粉砕機（ラボミルサープラス LM-PLUS）で 15 秒間粉砕する. (n=1)

タクロリムス錠 1.5mg/5mg「トーワ」
試験製剤 252 錠をとり, 錠剤粉砕機（ラボミルサープラス LM-PLUS）で 15 秒間粉砕する. (n=1)

タクロリムス錠 3mg「トーワ」
試験製剤 242 錠をとり, 錠剤粉砕機（ラボミルサープラス LM-PLUS）で 15 秒間粉砕する. (n=1)

◇　保存条件

・室内散光
条件：成り行き温度及び湿度，照度は約 600 lx 付近に調整（3 週間後の時点で累計 30 万 lx・hr 以上），検体の層の厚さは 3 mm 以下とする.
保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆う.

・遮光
条件：成り行き温度及び湿度，遮光，検体の層の厚さは 3 mm 以下とする.
保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆い，さらにアルミ箔で覆う.

◇　試験項目及び試験方法

・試験項目：外観，含量（残存率［粉砕直後の含量を 100%として算出］）

・試験方法：各検体の試験方法は医薬品製造販売承認書の製剤の規格及び試験方法に準じる．
(n=3)

■　結果

タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」

保存条件	試験項目	粉砕直後	1 週間後	2 週間後	3 週間後	1 箇月後	2 箇月後
室内散光	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末		
	含量(%) (残存率(%))	101.2 (100)	88.1* (87.1)	78.2 (77.3)	72.7 (71.8)		
遮光	外観	白色の粉末				白色の粉末	白色の粉末
	含量(%) (残存率(%))	101.2 (100)				98.4 (97.2)	99.3 (98.1)

＊：n＝2 で実施

タクロリムス錠 1mg「トーワ」

保存条件	試験項目	粉砕直後	1 週間後	2 週間後	3 週間後	1 箇月後	2 箇月後
室内散光	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末		
	含量(%) (残存率(%))	97.7 (100)	90.0 (92.1)	82.8 (84.7)	73.0 (74.7)		
遮光	外観	白色の粉末				白色の粉末	白色の粉末
	含量(%) (残存率(%))	97.7 (100)				98.8 (101.1)	100.3 (102.7)

タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」

保存条件	試験項目	粉砕直後	1 週間後	2 週間後	3 週間後	1 箇月後	2 箇月後
室内散光	外観	白色の粉末*	白色の粉末*	白色の粉末*	白色の粉末*		
	含量(%) (残存率(%))	96.3 (100)	86.1 (89.4)	84.0 (87.2)	81.0 (84.1)		
遮光	外観	白色の粉末*				白色の粉末*	白色の粉末*
	含量(%) (残存率(%))	96.3 (100)				98.3 (102.1)	92.3 (95.8)

＊：粉末中に淡黄色のフィルム破片が混在

タクロリムス錠 3mg「トーワ」

保存条件	試験項目	粉砕直後	1 週間後	2 週間後	3 週間後	1 箇月後	2 箇月後
室内散光	外観	白色の粉末*	白色の粉末*	白色の粉末*	白色の粉末*		
	含量(%) (残存率(%))	96.7 (100)	92.7 (95.9)	88.3 (91.3)	84.4 (87.3)		
遮光	外観	白色の粉末*				白色の粉末*	白色の粉末*
	含量(%) (残存率(%))	96.7 (100)				97.7 (101.0)	97.8 (101.1)

＊：粉末中に淡黄色のフィルム破片が混在

タクロリムス錠 5mg「トーワ」

保存条件	試験項目	粉砕直後	1 週間後	2 週間後	3 週間後	1 箇月後	2 箇月後
室内散光	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末		
	含量(%) (残存率(%))	97.5 (100)	95.6 (98.1)	92.4 (94.8)	90.0 (92.3)		
遮光	外観	白色の粉末				白色の粉末	白色の粉末
	含量(%) (残存率(%))	97.5 (100)				96.3 (98.8)	97.1 (99.6)

タクロリムス錠 0.5mg/1.5mg/3mg/5mg「トーワ」
保存期間：2013 年 12 月 24 日～2014 年 2 月 25 日
温度：18.8～26.7℃
湿度：14～44%RH

タクロリムス錠 1mg「トーワ」
保存期間：2014 年 3 月 6 日～2014 年 5 月 7 日
温度：19.4～25.5℃
湿度：13～58%RH

（備考）
NIOSH（米国国立安全衛生研究所）から NIOSH 基準の 1 つ以上をみたす HD*のリストが公表されており、タクロリムス水和物が含まれています。錠剤を粉砕する場合は曝露の危険性が増加するといわれております。ご留意頂きますようお願いいたします。＊HD（Hazardous Drugs):曝露によって健康障害をもたらすか、または疑われる薬品
FDA 胎児危険度分類：C
リンパ腫、その他の悪性腫瘍のリスク上昇。基礎研究において最大臨床推奨投与量以下で生殖毒性。
母乳中に排泄。
（参考資料）
NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014
http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138_v3.pdf
がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン 2015 年版　編集：日本がん看護学会，日本臨床腫瘍学会，日本臨床腫瘍薬学会，金原出版

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [134)]

■　試験製剤

タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」
タクロリムス錠 1mg「トーワ」
タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」
タクロリムス錠 2mg「トーワ」
タクロリムス錠 3mg「トーワ」
タクロリムス錠 5mg「トーワ」

■　方法

①ディスペンサー（Exacta-Med オーラルディスペンサー）のピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを戻す。
②水浴を用いて 55±1℃に設定したお湯をディスペンサー口から約 20mL 吸い取り、キャップ（Exacta-Med オーラルディスペンサーとセットで同封）で閉じ、ディスペンサーを横にした状態で 5 分間放置する。
③ディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
④崩壊していることが確認されれば⑥の手順へ進む。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認されれば⑥の手順へ進む。さらに崩壊しない場合は放置時間を 60 分とした懸濁液を調製した上で崩壊・懸濁の状況を確認し、別途⑤の操作へ進む。
⑤錠剤はペンチで軽くつぶしたもの、カプセル剤は脱カプセルしたものについて①～③の作業を行う。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行う。この時点にて崩壊・懸濁しない場合、試験を中止する。
⑥ディスペンサーからキャップを取り外し、チューブ（予め挿入口から 2／3 を水平にし、ディスペンサー装着部を高さ 30cm の位置にセットしておく）に取りつけ、流速約 2～3mL／秒で懸濁液を押しこむ。
⑦チューブを通過した懸濁液を回収し、室温まで冷ました後、pH を測定する。
⑧懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、さらに水道水 20mL をディスペンサーで注入し、洗いこむ。
⑨洗いこみ後のチューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物の有無を目視にて確認する。
⑩通過性にて通過抵抗を感じた、あるいはチューブ閉塞が起きた場合、チューブ径を 12Fr に変更し、懸濁液を調製後、⑧～⑩の操作を行う。

■　試験器具・機器

日本コヴィディエン（株）　ニューエンテラルフィーディングチューブ（8 フレンチ長さ：120cm）
Baxa 社製　Exacta-Med オーラルディスペンサー（透明）60mL サイズ
Baxa 社製　経口用ストップコック付三方活栓
テルモ製　サフィードコネクター100
堀場製作所製　pH メーター　LAQUA F72

■　結果

販売名	試験項目	結果
		水（約 55℃）
タクロリムス錠 0.5mg「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する（全量を押し出せる）
	残存	ほとんどなし
	崩壊後 pH	pH 6.30
タクロリムス錠 1mg「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する（全量を押し出せる）
	残存	ほとんどなし
	崩壊後 pH	pH 6.03
タクロリムス錠 1.5mg「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する（全量を押し出せる）
	残存	ほとんどなし
	崩壊後 pH	pH 6.49
タクロリムス錠 2mg「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する（全量を押し出せる）
	残存	ほとんどなし
	崩壊後 pH	pH 7.68
タクロリムス錠 3mg「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する（全量を押し出せる）
	残存	ほとんどなし
	崩壊後 pH	pH 6.63
タクロリムス錠 5mg「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する（全量を押し出せる）
	残存	ほとんどなし
	崩壊後 pH	pH 6.88

２．その他の関連資料

東和薬品株式会社　製品情報ホームページ
https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php

製造販売元
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号

18版－1