

○プログラフカプセル, ○グラセプターカプセル [内], ▼プログラフ注射液 [注]

【重要度】【TDM】 【一般製剤名】 タクロリムス水和物 (U) tacrolimus hydrate 【分類】 免疫抑制剤

【単位】 ○0.5mg・▼1mg・▼5mg/Cap, ▼2mg/A [0.4mL]・▼5mg/A [1mL]

【常用量】 いずれも維持量は血中濃度を測定して決定する。■腎移植: 移植2日前より1回0.15mg/kgを1日2回。術後初期には1回0.15mg/kgを1日2回、以後徐々に減量し、維持量は1回0.06mg/kg1日2回■肝移植: 初期には1回0.15mg/kgを1日2回。徐々に減量し維持量は0.10mg/kg/日■心移植: 初期には1回0.03~0.15mg/kgを1日2回。拒絶反応発現後に開始する場合には1回0.075~0.15mg/kgを1日2回■肺移植: 初期には1回0.05~0.15mg/kgを1日2回、維持量は最小有効量に減量■脾移植: 初期には1回0.15mg/kgを1日2回、維持量は最小有効量に減量■小腸移植: 初期には1回0.15mg/kgを1日2回、維持量は最小有効量に減量■骨髄移植: 移植1日前より1回0.06mg/kgを1日2回、初期には1回0.06mg/kgを1日2回、徐々に減量。GVHD後に開始する場合には1回0.15mg/kgを1日2回

■関節リウマチ、重症筋無力症、ループス腎炎: 1回3mg1日1回夕食後 [RAの高齢者には1回1.5mg 夕食後から開始]

■潰瘍性大腸炎: 1回0.025mg/kg (原則最大0.3mg/kg)を1日2回 朝・夕食後目標血中トラフ濃度は、最初の2週間10~15ng/mL、以降5~10ng/mL

【用法】 分1~2■グラセプターは1日1回

【透析患者への投与方法】 尿中未変化体排泄率が低いため減量の必要なし (1,3)

【保存期 CKD 患者への投与方法】 減量の必要はない (3) が腎機能が悪化するおそれがあるため異常が認められた場合には減量・他剤への変更を考慮する (5)

【特徴】 放線菌の代謝産物である新規マクロライド系化学物質。構造的にはシクロスポリンとは異なるが多くの化学的性質を共有する。免疫抑制作用の強度はシクロスポリンの30~100倍であり、作用機序はタンパク質と結合しDNA翻訳を阻害することにより細胞を介して免疫を抑制すると考えられている。

【主な副作用・毒性】 腎障害、高血糖、振戦、しびれ、消化器症状、高カリウム血症など (これらの症状は全血濃度が20ng/mL以上で現れやすい)、ARDS、眼振、感覚異常、不眠、見当識障害、幻覚、不安、胃腸障害など。

【安全性に関する情報】 CYP3A5\*3/\*3 では血中濃度が高くなり腎障害を起こしやすいため、遺伝子診断が可能なら最初から減量した用量を設定すべきかもしれない (Satoh S, et al: Eur J Clin Pharmacol 65 473-81, 2009) CYP3A4\*1/CYP3A5\*1 と CYP3A4\*1B/CYP3A5\*1 遺伝子型ではおそらく代謝物濃度が高くなり、腎毒性に関連する可能性 (Kuypers DRJ, et al: Clin Pharmacol Ther 82: 711-25, 2007)

【モニターすべき項目】 肝機能、腎機能、血清電解質、血清脂質、CBC、血糖、全血のタクロリムス濃度 (トラフ値)

【吸収】 速やかに吸収されるが、吸収は不完全で変動が大きい。食物との同時摂取で吸収速度は落ちるが吸収量には差がない (U) 主に十二指腸又は空腸 (1)

【F】 20±17.8 (1) 平均27% [5~65%と変動が大きい] (U) 平均約20%であるが、5~67%と個人差あり (11) 消化管吸収が悪いため25%と低い。食物と同時摂取で低下 (13) プログラフ: CYP3A5\*1: 12.6%, CYP3A5\*3/\*3: 19.3%, グラセプター: CYP3A5\*1: 9.1%, CYP3A5\*3/\*3: 15.4% (三浦昌朋, 佐藤 滋: 日病薬誌 49: 1061-1065, 2013) グラセプターは消化管内で長時間滞留する徐放剤のため腸管 CYP3A5 の影響を受けやすい (1)

【tmax】 0.5~4hr、ただし食事との同時摂取で吸収速度は低下する (U) 1.5hr (11) 1.4hr (14)

【Cmax】 健常者に7mgを単回経口投与後31.2ng/mL (13)

【代謝】 肝でCYP3A4により代謝 [13-脱メチル化] される (9) 肝・消化管でCYP3A4により代謝 (11) 主代謝物の13位O-脱メチル体の活性は低い (1)

【排泄】 尿中未変化体排泄率1%以下 (13) 肝で代謝されることにより消失する。尿中への未変化体排泄率は1%以下 (U) 腎と糞便中に90%以上が代謝物として排泄、尿中・糞中未変化体排泄はそれぞれ1%以下 (11)

【CL】 0.90mL/min/kg (13) 0.12±0.05L/hr/kg (1) P-gpの基質 (13)

【t1/2】 二相性で変動が大きい。α相0.9hr, β相11.3 [3.5~40.5] hr (U) 7.93±5.16hr [成人腎移植患者, 0.075mg/kg4hr投与] (1) 個人差が大きく4~41hr (11) 12hr, 肝硬変で延長 (13) グラセプター: 35hr (1)

【蛋白結合率】 75~99%, 主にAlbおよびリボプロテイン、グロブリン、AAGと結合する (U,11) 赤血球中にタクロリムス結合蛋白があり、赤血球: 血漿の結合比は1:4 (11) 98.8%以上 (1) 75~99% (13)

【Vd】 1.0L/kg (1) 37℃の血液から得られた血漿では5~65 L/kg。血漿濃度でのVdは全血濃度でのVdに比しはるかに高く、この差はタクロリムスが赤血球に結合することによる。肝移植した全血での平均Vdは0.9L/kg (U) 0.91L/kg, 肝硬変で上昇 (13)

【分布】 全血/血漿濃度比=平均35 (12~67)

【MW】 822.03

【透析性】 透析で除去されない (1,U)

【TDMのポイント】有効トラフ濃度5~20ng/mL (1,13) 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 (1) 潰瘍性大腸炎の初期2週間は10~15ng/mL、以後5~10ng/mL (1) 腎障害の防止のため血中濃度をできるだけ20ng/mL以下に維持 (1) 測定試料は全血を用いるため、EDTA-2Na入り注射器を使用。温度による血球と血漿への分布の影響を少なくするため必ず一定の温度下に1~2時間放置した後で測定を行う。全血を用いた有効血中濃度は術後1ヶ月以内で15~20ng/mL、術後1~3ヶ月で10~15ng/mL、術後3ヶ月以降で5~10ng/mL、術後1年以降は4~6ng/mLで維持 (全血濃度は血漿濃度の12~67倍高い) 小児ではクリアランスが高い (U) トラフ値の濃度を測定する。測定容器への吸着が15~20%認められるので注意。有効血中濃度5~20ng/mL [全血、トラフ値] (1) 下痢により血中濃度が変動 (Am J Transplant 5:1383, 2005) 肥満患者では理想体重に応じて投与する (Rodrigo E, et al: Transplant Proc 37:1453-4,2005) 【O/W係数】 40000以上 (11) 1000以上 [1-オクタノール水系] (1) 【pKa】 解離しない (1)

【相互作用】 生ワクチンの接種禁忌 (1) シクロスポリン、ボセンタン、カリウム保持性利尿薬との併用禁忌 (1) 併用により血中濃度が上昇するもの: ニフェジピン、アムロジピン、エリスロマイシン、フルコナゾール、グレープフルーツジュース、血中濃度が低下するもの: カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシジンなど (1) SJWを14日間併用によりタクロリムスの血中濃度が50%以上低下 (Nephrol Dial Transplant 18: 819-22, 2003) リファンピシジン併用により経

口投与時の AUC が 68%低下, F が 14%から 7%に低下, 静注時の AUC が 35%低下, 全身 CL が 1.47 倍に上昇 (Hebert MF, et al: J Clin Pharmacol 39: 91-6, 1999)  
テラプレビル併用によりタクロリムスの AUC が増大 (1) オメプラゾールにより血中濃度が低下 [小腸の CYP3A4 活性の上昇のため] (Lemahieu WP et al: Kidney Int 67: 1152, 2005) オメプラゾール投与中の CYP2C19 の PM 患者 (もしくは EM の高用量) ではタクロリムスの CYP3A4 による代謝を阻害して血中濃度上昇の可能性 (Maguire M, et al: Pediatr Transplant 16: E217-20, 2012) オメプラゾールによるタクロリムスの血中濃度上昇は CYP2C19 の遺伝子変異と関連している (Hosohata K, et al: Drug Metab Dispos 37: 821-6, 2009) ミルタザピン併用時に低血圧となった腎移植患者の症例 (Fraile P, et al: Nephrol Dial Transplant 24: 1999-2001,2009)  
ボノゾプラン併用によるタクロリムス血中濃度上昇 [CYP3A4 阻害剤併用下で特記] (大坪達弥, 他: 日病薬誌 55: 1291-4, 2019)

【小児における報告】生体肝移植時の PPK, PGs 解析 (Fukudo M, et al: Clin Pharmacol Ther 80: 331-45, 2006)

【備考】シクロスポリン・K 保持性利尿剤との併用は禁忌, 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与禁忌, 生ワクチンとの併用は禁忌, ポリエチレン硬化ヒマシ油が含まれているためまれにショックを引き起こすことがある。

【更新日】20210717

---

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、

直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配付を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。