

(新聞発表用)

製剤：製造

1	販 売 名	プログラフカプセル0.5mg プログラフカプセル1mg
2	一 般 名	タクロリムス水和物
3	申 請 者 名	藤沢薬品工業株式会社(現 富山フジサワ株式会社)
4	成 分 ・ 分 量	・プログラフカプセル0.5mg： 1カプセル中タクロリムス水和物0.51mg（タクロリムスとして0.5mg）含有 ・プログラフカプセル1mg： 1カプセル中タクロリムス水和物1.02mg（タクロリムスとして1mg）含有
5	用 法 ・ 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。

		<p>骨髄移植の場合 通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/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。</p> <p>なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が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。</p> <p>全身型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。</p> <p>関節リウマチの場合 <u>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。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において、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) 4. <u>関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)</u> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>本剤はタクロリムス水和物を主薬とし、今回は関節リウマチの効能追加に関する医薬品製造承認事項一部変更承認申請に伴う変更である。</p>

日本標準商品分類番号
873999

免疫抑制剤

創薬，指定医薬品，要指示医薬品^注)

プログラフ[®]カプセル 0.5mg

創薬，指定医薬品，要指示医薬品^注)

プログラフ[®]カプセル 1mg

貯法：湿気を避けて室温保存
使用期限：ケース等に表示（製造後3年）

タクロリムス水和物カプセル

Prograf[®]Capsules 0.5mg・1mg

	0.5mg	1mg
承認番号	20800AMZ00698	20500AMZ00157
薬師収載	1996年6月	1993年5月
販売開始	1996年8月	1993年6月
効能追加	2000年●月	
国際誕生	1998年4月	

【警告】

- (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。
- (2)臓器移植における本剤の投与は、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。
- (3)関節リウマチ患者に投与する場合には、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。
- (4)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、切り換え及び併用の際には、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。（「薬物動態」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)シクロスポリン投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (3)カリウム保持性利尿剤投与中の患者（「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照）
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

	成分・分量（1カプセル中）	添加物
プログラフカプセル 0.5mg	タクロリムス水和物0.51mg （タクロリムスとして0.5mg）	乳糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、クrossカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
プログラフカプセル 1mg	タクロリムス水和物1.02mg （タクロリムスとして1mg）	

2. 製剤の性状

	剤形	色	号数	重量	識別コード
プログラフカプセル 0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色	5号	約98mg	田 607
プログラフカプセル 1mg	硬カプセル剤	白色	5号	約93mg	田 617

【効能・効果】

- 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植，肝移植，心移植，肺移植，脾移植
- 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- 3. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、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）
- 4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り）

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1)骨髄移植時の使用に際し、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。
- (2)全身型重症筋無力症では、本剤を単独で使用した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
- (3)関節リウマチでは、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。

【用法・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。

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

注）注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

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。

全身型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。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- (1)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。
 - 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;「薬物動態」の項参照)
 - 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。
- (2)高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(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。なお、骨髄移植では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。
- (3)他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるため注意すること。
- (4)骨髄移植では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。
- (5)全身型重症筋無力症では、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。
- (6)関節リウマチでは、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。
- (7)肝障害あるいは腎障害のある患者では、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。

【使用上の注意】

- 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1)肝障害のある患者[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。]
 - (2)腎障害のある患者[腎障害が悪化する可能性がある。]
 - (3)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - (4)感染症のある患者[感染症が悪化する可能性がある。]
- 2.重要な基本的注意
 - (1)腎障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)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β₂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。なお、関節リウマチ患者では、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注意すること。

- (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、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。
- (3)高血糖、尿糖等の腎機能障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)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。
- (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(「副作用」の項参照)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。
- (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うこと。
- (6)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (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。
- (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。
- (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な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。

3.相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

(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	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、ネオオラル)	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告 ¹⁾ 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。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素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。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン (アルダクトンH、アルマトール、ディーラ等) トリアムテレン (マサルミン、トリテレン等)	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(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	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等	本剤は主として薬物代謝酵素

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジョサマイシン クラリスロマイシン 抗真菌剤 フルコナゾール クロトリマゾール イトラコナゾール 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 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 プロモクリプチン ダナゾール オメプラゾール エチニルエストラジ オール トフィソバム 飲食物 グレープフルーツ ジュース	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・休業等の処置を行う。	CYP3A4にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。
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	本剤の血中濃度が低下し、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。
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	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、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。	肝薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。
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	過度の免疫抑制が起こることがある。(「重要な基本的注意」の項参照)	共に免疫抑制作用を有する。

*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)。

4.副作用

○移植領域

本剤を投与した肝移植症例39例(注射25例,カプセル21例及び顆粒15例),骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例49例(注射23例及びカプセル39例),骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例141例(注射76例,カプセル115例及び顆粒11例)及び腎移植症例328例(注射211例,カプセル290例及び顆粒36例)での主な副作用・臨床検査値異常は,腎障害(クレアチニン上昇,BUN上昇,クレアチニクリアランス低下等),高カリウム血症,高血糖,高尿酸血症,振

戦及び胸痛であった。本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は,腎障害,高血糖及び胸痛であった(表1及び表2)。

腎機能検査値異常のうち,クレアチニン上昇及びBUN上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した(表3)。なお,国内における心移植,肺移植及び脾移植での臨床成績は得られていない。

○全身型重症筋無力症

本剤を投与した全身型重症筋無力症19例(カプセル19例)での主な副作用・臨床検査値異常は,重症筋無力症(クリーゼ)及びリンパ球減少であった。

○関節リウマチ

本剤を投与した関節リウマチ患者509例(カプセル509例)での主な副作用・臨床検査値異常は,BUN上昇13.6%(69/506),クレアチニン上昇9.3%(47/506)等の腎機能検査値異常20.8%(105/506),腹痛3.7%(19/508),下痢2.6%(13/508),悪心2.2%(11/508)等の消化管障害14.8%(75/508),及びHbA_{1c}上昇6.6%(33/498),血糖上昇4.4%(22/495)等の耐糖能異常8.9%(45/505)であった。(効能追加時:200●年●月)

(1)重大な副作用

- 1)急性腎不全,ネフローゼ症候群:急性腎不全,ネフローゼ症候群(各5%未満)があらわれることがあるので,頻回に臨床検査(クレアチニン,BUN,クレアチニクリアランス,尿蛋白,尿中NAG,尿中β₂ミクログロブリン等)を行うなど観察を十分に行い,異常が認められた場合には,減量・休業等の適切な処置を行うこと。
- 2)心不全,不整脈,心筋梗塞,狭心症,心膜液貯留,心筋障害:心筋障害(ST-T変化,心機能低下,心腔拡大,壁肥厚等)(5~15%未満),また心不全,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(各5%未満)があらわれることがあるので,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し,異常が認められた場合には,減量・休業等の適切な処置を行うこと。
- 3)中枢神経系障害:全身痙攣,意識障害,錯乱,言語障害,皮質盲,片麻痺等の脳症の徴候(5%未満)を呈することがあるので,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とともに,減量・休業等の適切な処置を行うこと。
- 4)脳血管障害:脳梗塞,脳出血等の脳血管障害(5%未満)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とともに,減量・休業等の適切な処置を行うこと。
- 5)血栓性微小血管障害: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(5%未満)があらわれることがあるので,定期的に検査を行うなど観察を十分に行い,異常が認められた場合には,減量・休業等の適切な処置を行うこと。
- 6)汎血球減少症,血小板減少性紫斑病:汎血球減少症,血小板減少性紫斑病(各5%未満)があらわれることがあるので,定期的に検査を行うなど観察を十分に行い,異常が認められた場合には,減量・休業等の適切な処置を行うこと。
- 7)イレウス:イレウス(5%未満)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・休業等の適切な処置を行うこと。

- 8) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群): 皮膚粘膜眼症候群 (5%未満) 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、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 9) 呼吸困難: 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群 (各5%未満) 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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。全身型重症筋無力症ではクリーゼ (頻度不明) を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。
- 10) 感染症: 細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症 (15%以上) が発現又は増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11) リンパ腫等の悪性腫瘍: 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 (5%未満) (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2歳未満の乳幼児例又は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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 12) 肺炎: 肺炎 (5%未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	15%以上	5~15%未満	5%未満
腎臓	腎障害 (BUN上昇, クレアチニン上昇, クレアチンクリアランス低下, 尿蛋白)		尿量減少, 多尿, 頻尿, 残尿感, 血尿
代謝異常	高血糖, 尿糖, 高カリウム血症	高尿酸血症, 高トリグリセライド血症	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, 低マグネシウム血症, 低蛋白血症, 低ナトリウム血症, 低カリウム血症
循環器		血圧上昇	浮腫, 血圧低下, 徐脈, 頻脈, 動悸, 心電図異常
精神神経系		振戦, 頭痛	眼振, 外転神経麻痺, めまい, 四肢硬直, 運動失調, しびれ, 感覚異常, 不眠, 傾眠, 意識混濁, 失見当識, うつ病, せん妄, 興奮, 幻覚, 不安
消化器		悪心, 嘔吐, 腹部膨満感	腸管運動障害, 食欲不振, 胸やけ, 下痢, 腹痛, 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 下血, 大腸炎, 口内炎
脾臓			アミラーゼ上昇
肝臓			黄疸, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI - 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
皮膚			発疹, 紅斑, そう痒, 脱毛
その他		ほてり	胸水, 腹水, 喘息, 咽喉頭異和感, 発熱, 発赤, 全身倦怠感, 筋肉痛, 関節痛, 眼痛, 多汗, 体重減少, 味覚異常, 月経過多

表1 主な副作用 (移植領域)

項目	発現率 (%)			程度				処置 (タクロリムス)						
	肝移植	骨髄移植	腎移植	高度	中等度	軽度	不明	中止	休薬	減量	経路変更	継続	その他	不明
振戦	8/39 (20.5)	18/190 (9.5)	38/328 (11.6)	2	12	50	0	2	2	14	1	43	2	0
胸痛	0/39	11/190 (5.8)	34/328 (10.4)	5	11	29	0	10	2	7	1	24	1	0
ほてり	1/39 (2.6)	18/190 (9.5)	18/328 (5.5)	1	4	32	0	2	0	4	1	27	3	0
腹部膨満感	0/39	8/190 (4.2)	22/328 (6.7)	1	9	20	0	1	0	6	0	23	0	0
頭痛	0/39	22/190 (11.6)	13/328 (4.0)	2	13	20	0	2	1	13	0	18	1	0
嘔吐	2/39 (5.1)	31/190 (16.3)	9/328 (2.7)	2	19	21	0	1	2	15	1	18	5	0
腎障害	-*	-*	77/309 (24.9)	5	17	22	33	16	1	37	0	5	0	18
高血糖	-*	-*	79/309 (25.6)	4	11	3	61	10	0	17	0	50	0	2

*: 臨床検査値異常として集計

表2 主な臨床検査値の異常 (移植領域)

項目	発現率 (%)			悪化の程度 中央値 [min~max]	処置 (タクロリムス)				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
クレアチンクリアランス低下	1/1	25/40 (62.5)	-*	33.5 mL/分 (6.0~56.1)	4	3	3	9	7
BUN 上昇	8/39 (20.5)	93/190 (48.9)	0/19**	41 mg/dL (22~248)	24	13	22	27	15
クレアチニン上昇	3/39 (7.7)	96/190 (50.5)	0/19**	1.8 mg/dL (0.9~5.5)	26	19	20	22	12

項目	発現率 (%)			悪化の程度 中央値 〔(min~max)〕	処置 (タクロリムス)				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
高血糖	2/37 (5.4)	49/173 (28.3)	0/18**	285 mg/dL (115~670)	5	0	2	25	19
高カリウム血症	7/39 (17.9)	58/188 (30.9)	66/327 (20.2)	5.8mEq/L (4.4~7.4)	4	7	28	80	12
高尿酸血症	5/37 (13.5)	22/143 (15.4)	43/325 (13.2)	9.9 mg/dL (7.0~26.0)	1	1	7	50	11

* : 副作用として一括集計

** : カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表3 腎機能検査異常値出現時期 (移植領域)

項目	測定例数	異常値出現例数	出現時期						異常値出現時期(日) 中央値 〔(min~max)〕	最悪値出現時期(日) 中央値 〔(min~max)〕
			~7日	~14日	~28日	~90日	~180日	181日~		
クレアチニン上昇	221	98	19	17	24	29	4	5	24 (2~409)	38 (2~409)
BUN 上昇	221	100	30	17	20	22	8	3	18 (1~409)	33 (1~409)
クレアチニンクリ アランス低下	41	26	0	7	7	12	0	0	28 (8~86)	48 (8~86)

- ・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した
- ・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能 (腎機能, 肝機能, 免疫機能等) が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢の関節リウマチ患者では、低用量 (1日1回1.5mg) から投与を開始すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1)妊婦等: 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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²⁾。〕
- (2)授乳婦: 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。 (「薬物動態」の項参照) 〕

7. 小児等への投与

- (1)骨髄移植及び腎移植では低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児に対する安全性は確立していない。 (使用経験が少ない。)
- (2)心移植, 肺移植, 脾移植, 全身型重症筋無力症及び関節リウマチでは小児等に対する安全性は確立していない。 (心移植, 肺移植及び脾移植では使用経験が少なく, 全身型重症筋無力症及び関節リウマチでは使用経験がない。)

8. 過量投与

徴候, 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⁴⁾。

処置: 胃洗浄, 活性炭経口投与, フェニトイン投与などが行われているが, 十分な経験はない。脂溶性が高く蛋白結合も高いため, 血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・対症療法を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: 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, 更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

10. その他の注意

- (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)関節リウマチ患者における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。

(3)関節リウマチでは, 国内, 海外ともに1年間の臨床試験成績が得られており, この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(4)関節リウマチでは, 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。

(5)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⁵⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)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⁶⁾。

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)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中濃度が得られた⁷⁾ (外国人でのカプセル投与時のデータ)。

(3)成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル及び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⁸⁾。

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax	AUC _{0-12h}
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値±SD	—	—	—	—	—	1.18±0.50	1.08±0.51

(4)成人全身型重症筋無力症患者13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10~15時間後の血中濃度は1.3~12ng/mLであった⁹⁾。

(5)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¹⁰⁾ (外国人でのデータ)。

C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	F [*] (%)
19.64±6.32	1.3±0.58	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^{11) 12)}。

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、本剤投与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。

2. 吸収¹³⁾

健康成人にて食事による本剤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(外国人でのデータ)。

3. 分布¹⁴⁾ (参考: ラットでのデータ)

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。

4. 乳汁中移行¹⁵⁾

肝移植後の授乳婦6例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血中濃度の約半分の移行が認められた(外国人でのデータ)。

5. 代謝

(1)本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。したがって、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬物との相互作用の可能性もある。

(2)肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった¹⁶⁾ (外国人でのデータ)。

6. 排泄

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下であった¹⁷⁾ (外国人でのデータ)。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

【臨床成績】

1. 肝移植における拒絶反応の抑制

国内で生体部分肝移植手術を受け(1990~1991年)、本剤が投与された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、本剤が投与された120例の6カ月生存率は81.7%であった^{18) 19)}。

顆粒を7例に12週間投与して検討した結果、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。カプセルからの切り換え例(8例)での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{20) 21)}。

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 [予防投与]

骨髄移植後の移植片対宿主病(GVHD)の予防を目的に本剤を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgradeII以上のGVHDの発症は18例(14.4%)であった^{22~24)}。

顆粒を9例に投与して検討した結果、gradeII以上のGVHDの発症率は33.3%(3/9例)であった²⁵⁾。

[治療投与]

骨髄移植後のGVHD39例に対し本剤を投与し、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⁾。

3. 腎移植における拒絶反応の抑制

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^{6) 27) 28)}。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例に投与され、55例(52.9%)で「有効」以上の成績が得られた²⁹⁾。

顆粒を17例に12週間投与して検討した結果、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。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^{8) 30)}。

4. 心移植、肺移植及び脾移植における拒絶反応の抑制

外国において心移植^{31~34)}及び肺移植^{33) 35) 36)}及び脾移植³⁷⁾³⁸⁾における拒絶反応の抑制効果が確認されている。

5. 全身型重症筋無力症

胸腺摘出後の治療において、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、本剤を投与した結果、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。

なお、本邦及び海外において、本剤の難治性重症筋無力症に対する有効性を検証した無作為化臨床試験は行われていない。

6. 関節リウマチ

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、本剤を後期第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、本剤の第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。

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相用量検査試験	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。

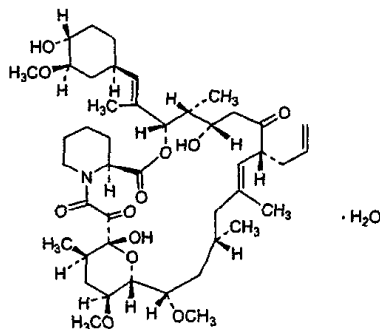
【薬効薬理】

- 1.本剤はインターロイキン2並びにインターフェロンγ等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF)α、インターロイキン1β並びにインターロイキン6の産生も抑制する³⁹⁻⁴¹⁾。
- 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、選択性が示されている^{39) 40)}。
- 3.本剤は動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(カニクイザル⁴²⁾、イヌ⁴³⁾、ラット⁴⁴⁾)。
- 4.本剤は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⁴⁵⁻⁴⁷⁾。
- 5.本剤は移植片対宿主病モデルにおいて、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる(マウス⁴⁸⁾、ラット⁴⁹⁾)。
- 6.本剤は腎移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(ヒヒ⁵⁰⁾、イヌ⁵¹⁾、ラット⁵²⁾)。
- 7.本剤はラット心移植モデル⁵³⁾、イヌ肺移植モデル⁵⁴⁾及びイヌ脾移植モデル⁵⁵⁾において、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる。
- 8.本剤はラット関節炎モデルにおいて、炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節における炎症並びに骨・軟骨病変を改善する⁵⁶⁻⁵⁸⁾。
- 9.(参考)本剤はラット重症筋無力症モデルにおいて、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⁵⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タクロリムス水和物 Tacrolimus Hydrate (JAN)
(WHO recommended INN : Tacrolimus)
化学名：(-)-(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27*R*)-17-Allyl-1,14-dihydroxy-12-[(*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,5}]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone hydrate

構造式：



分子式：C₄₁H₆₈NO₁₂ · H₂O 分子量：822.03

融点：130~133℃

分配係数：1000以上 (1-オクタノール/水系)

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール (99.5) に極めて溶けやすく、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、エタノール (95) 又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。また、吸湿性を認めない。

【承認条件】

全身型重症筋無力症

本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査(有効性・安全性の長期的な評価を目的とする調査を含む)を実施し、その結果を再審査資料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた本剤の薬物動態に関する情報を、適切な時期に使用上の注意等に反映するよう努めること。

【包装】

カプセル0.5mg：100カプセル (10カプセル×10)

カプセル1mg：100カプセル (10カプセル×10)

【主要文献】

- 1) Fung, J. J. et al. : *Transplant. Proc.* **22** 6, 1990 [PRG00191]
- 2) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 **26** 969, 1992 [PRG01148]
- 3) Curran, C.F. et al. : *Transplantation* **62** 1376, 1996 [PRG04546]
- 4) Mrvos, R. et al. : *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **35** 395, 1997 [PRG05400]
- 5) 久富晃彦ほか：フジサワ研究所報告 (DIR940072)
- 6) 石橋道男ほか：移植 **29** 294, 1994 [PRG02352]
- 7) McDiarmid, S.V. et al. : *Transplantation* **55** 1328, 1993 [PRG01716]
- 8) 高原史郎ほか：今日の移植 **12** 537, 1999 [PRG08414]
- 9) 河村章生ほか：フジサワ研究所報告 (DIR000029)
- 10) Bekersky, I. et al. : フジサワ研究所報告 (CRD020142)
- 11) 澤本泰治ほか：フジサワ研究所報告 (CRD020139)
- 12) 澤本泰治ほか：フジサワ研究所報告 (CRD020140)
- 13) Dressler, D. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* **59** 151, 1996 [PRG03974]
- 14) Iwasaki, K. et al. : 薬物動態 **13** 259, 1998 [PRG06905]
- 15) Jain, A. et al. : *Transplantation* **64** 559, 1997 [PRG05533]
- 16) Christians, U. et al. : *Transplant. Proc.* **23** 2741, 1991 [PRG00688]
- 17) Venkataramanan, R. et al. : *Transplant. Proc.* **23** 2736, 1991 [PRG00687]
- 18) 上本伸二ほか：臨床麻酔 **17** 1087, 1993 [PRG01833]
- 19) Inomata, Y. et al. : *Transplantation* **61** 247, 1996 [PRG03643]
- 20) 上本伸二ほか：今日の移植 **12** 445, 1999 [PRG08155]
- 21) 上本伸二ほか：今日の移植 **13** 185, 2000 [PRG08973]
- 22) 平岡 諦ほか：今日の移植 **10** 593, 1997 [PRG05380]
- 23) 金丸昭久ほか：今日の移植 **11** 367, 1998 [PRG06465]
- 24) 平岡 諦ほか：今日の移植 **11** 649, 1998 [PRG07196]
- 25) 平岡 諦ほか：今日の移植 **13** 277, 2000 [PRG09279]
- 26) 正岡 徹ほか：今日の移植 **6** 313, 1993 [PRG01707]
- 27) 深尾 立ほか：移植 **29** 614, 1994 [PRG02754]
- 28) 落合武徳ほか：移植 **29** 650, 1994 [PRG02756]
- 29) 高橋公太ほか：移植 **29** 682, 1994 [PRG02757]
- 30) 大島伸一ほか：移植 **36** 20, 2001 [PRG10222]
- 31) Reichart, B. et al. : *J.Heart Lung Transplant.* **17** 775, 1998 [PRG07233]
- 32) Taylor, D.O. et al. : *J.Heart Lung Transplant.* **18** 336, 1999 [PRG07960]

(2005年2月作成)

- 33) Mentzer, R.M.Jr. et al. : Transplantation 65 109, 1998
[PRG06237]
- 34) Pham, S.M. et al. : J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 111 764,
1996 [PRG03803]
- 35) Keenan, R.J. et al.: Ann.Thorac.Surg. 60 580, 1995
[PRG03344]
- 36) Reichenspurner, H. et al.: Transplantation 68 67, 1999
[PRG08173]
- 37) Gruessner, R.W.G.: Clin. Transplant. 11 299, 1997
[PRG05540]
- 38) Corry, R. J. et al.: Transplant. Proc. 30 521, 1998
[PRG06437]
- 39) Kino, T. et al.: J. Antibiot. 40 1256, 1987 [PRG00003]
- 40) Sakuma, S. et al.: Br. J. Pharmacol. 130 1655, 2000
[PRG09368]
- 41) Sakuma, S. et al.: Int. Immunopharmacol. 1 749, 2001
[PRG10660]
- 42) Monden, M. et al.: Transplant. Proc. 22 (Suppl.1) 66, 1990
[PRG00207]
- 43) Todo, S. et al.: Transplant. Proc. 19 (Suppl.6) 64, 1987
[PRG00039]
- 44) 稲垣和郎 : 広島大学医学雑誌 36 81, 1988 [PRG00110]
- 45) 岡村直孝 : 移植 26 436, 1991 [PRG00678]
- 46) Mazzaferro, V. et al.: Transplant. Proc. 22 (Suppl.1) 93,
1990 [PRG00216]
- 47) Loreal, O. et al.: Transplant. Proc. 23 2825, 1991
[PRG00715]
- 48) 佐久間庄三ほか : フジサワ研究所報告 (DIR940004)
- 49) Markus, P.M. et al.: Surgery 110 357, 1991 [PRG00582]
- 50) Todo, S. et al.: Surgery 106 444, 1989 [PRG00091]
- 51) Ochiai, T. et al.: Transplant. Proc. 19 (Suppl.6) 53, 1987
[PRG00035]
- 52) 江 宏思ほか : フジサワ研究所報告 (DIR960009)
- 53) Ochiai, T. et al.: Transplantation 44 734, 1987 [PRG00050]
- 54) 和田 洋巳ほか : 今日の移植 5 387, 1992 [PRG01270]
- 55) 剣持 敬ほか : 日本外科学会雑誌 93 626, 1992 [PRG01169]
- 56) Sakuma, S. et al.: Inflamm. Res. 50 509, 2001 [PRG11482]
- 57) Magari, K. et al.: Inflamm. Res. 52 524, 2003 [PRG15696]
- 58) Magari, K. et al.: J. Rheumatol. 30 2193, 2003 [PRG15312]
- 59) Yoshikawa, H. et al.: J. Autoimmun. 10 11, 1997
[PRG04959]

【文献請求先】

文献請求先 : 藤沢薬品工業株式会社 安全性情報部
〒532-8514 大阪市淀川区加島2丁目1番6号
お問い合わせ先 : 藤沢薬品工業株式会社 DIセンター
〒541-8514 大阪市中央区道修町3丁目4番7号
TEL(06)6201-4312

発売元
藤沢薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町3丁目4番7号
製造元
富山フジサワ株式会社
富山市興人町2番178号

 Fujisawa