

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
(カルシニューリンインヒビター)
劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

ネオーラル[®]内用液10%
ネオーラル[®]10mgカプセル
ネオーラル[®]25mgカプセル
ネオーラル[®]50mgカプセル
Neoral[®]
シクロスポリン製剤

剤形	経口液剤、軟カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	ネオーラル内用液10%：1瓶（50mL）中シクロスポリン（日局）5.0gを含有 ネオーラル10mgカプセル：1カプセル中シクロスポリン（日局）10mgを含有 ネオーラル25mgカプセル：1カプセル中シクロスポリン（日局）25mgを含有 ネオーラル50mgカプセル：1カプセル中シクロスポリン（日局）50mgを含有
一般名	和名：シクロスポリン（JAN） 洋名：Ciclosporin（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2000年3月14日 薬価基準収載年月日：2000年5月12日 販売開始年月日：2000年5月23日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/

本IFは2024年6月改訂の添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
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ください。
専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



00114987443334714

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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。

目次

I. 概要に関する項目	1	(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	10
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	10
I-2 製品の治療学的特性	2	(3) 予備容量	10
I-3 製品の製剤学的特性	2	(4) 容器の材質	11
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	3	IV-11 別途提供される資材類	11
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	IV-12 その他	11
(1) 承認条件	3	V. 治療に関する項目	12
(2) 流通・使用上の制限事項	3	V-1 効能又は効果	12
I-6 RMPの概要	3	V-2 効能又は効果に関連する注意	12
II. 名称に関する項目	4	V-3 用法及び用量	14
II-1 販売名	4	(1) 用法及び用量の解説	14
(1) 和名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	15
(2) 洋名	4	V-4 用法及び用量に関連する注意	16
(3) 名称の由来	4	V-5 臨床成績	19
II-2 一般名	4	(1) 臨床データパッケージ	19
(1) 和名 (命名法)	4	(2) 臨床薬理試験	19
(2) 洋名 (命名法)	4	(3) 用量反応探索試験	19
(3) システム	4	(4) 検証的試験	20
II-3 構造式又は示性式	4	1) 有効性検証試験	20
II-4 分子式及び分子量	4	2) 安全性試験	26
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	4	(5) 患者・病態別試験	26
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(6) 治療的使用	27
III. 有効成分に関する項目	6	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	27
III-1 物理化学的性質	6	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	28
(1) 外観・性状	6	(7) その他	28
(2) 溶解性	6	VI. 薬効薬理に関する項目	29
(3) 吸湿性	6	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	29
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	6	VI-2 薬理作用	29
(5) 酸塩基解離定数	6	(1) 作用部位・作用機序	29
(6) 分配係数	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	30
(7) その他の主な示性値	6	(3) 作用発現時間・持続時間	35
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	6	VII. 薬物動態に関する項目	36
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	6	VII-1 血中濃度の推移	36
IV. 製剤に関する項目	7	(1) 治療上有効な血中濃度	36
IV-1 剤形	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	36
(1) 剤形の区別	7	(3) 中毒域	37
(2) 製剤の外観及び性状	7	(4) 食事・併用薬の影響	37
(3) 識別コード	7	VII-2 薬物速度論的パラメータ	38
(4) 製剤の物性	7	(1) 解析方法	38
(5) その他	7	(2) 吸収速度定数	38
IV-2 製剤の組成	8	(3) 消失速度定数	38
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	8	(4) クリアランス	38
(2) 電解質等の濃度	8	(5) 分布容積	38
(3) 熱量	8	(6) その他	38
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	8	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	38
IV-4 力価	8	(1) 解析方法	38
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	9	(2) パラメータ変動要因	38
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	9	VII-4 吸収	38
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	10		
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	10		
IV-9 溶出性	10		
IV-10 容器・包装	10		

VII-5	分布	38	(6) 局所刺激性試験	72
	(1) 血液－脳関門通過性	39	(7) その他の特殊毒性	72
	(2) 血液－胎盤関門通過性	39		
	(3) 乳汁への移行性	39	X. 管理的事項に関する項目	73
	(4) 髄液への移行性	39	X-1 規制区分	73
	(5) その他の組織への移行性	40	X-2 有効期間	73
	(6) 血漿蛋白結合率	40	X-3 包装状態での貯法	73
VII-6	代謝	40	X-4 取扱い上の注意	73
	(1) 代謝部位及び代謝経路	40	X-5 患者向け資材	73
	(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	41	X-6 同一成分・同効薬	73
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	41	X-7 国際誕生年月日	73
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	41	X-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	73
VII-7	排泄	41	X-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	73
VII-8	トランスポーターに関する情報	41	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	74
VII-9	透析等による除去率	42	X-11 再審査期間	74
VII-10	特定の背景を有する患者	42	X-12 投薬期間制限に関する情報	74
VII-11	その他	43	X-13 各種コード	75
			X-14 保険給付上の注意	75
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		44	XI. 文献	76
VIII-1	警告内容とその理由	44	XI-1 引用文献	76
VIII-2	禁忌内容とその理由	44	XI-2 その他の参考文献	80
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	45	XII. 参考資料	81
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	45	XII-1 主な外国での発売状況	81
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	46	XII-2 海外における臨床支援情報	87
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	49	XIII. 備考	90
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	49	XIII-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	90
	(2) 腎機能障害患者	50	(1) 粉碎	90
	(3) 肝機能障害患者	50	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	90
	(4) 生殖能を有する者	50	XIII-2 その他の関連資料	91
	(5) 妊婦	50		
	(6) 授乳婦	50		
	(7) 小児等	51		
	(8) 高齢者	51		
VIII-7	相互作用	52		
	(1) 併用禁忌とその理由	53		
	(2) 併用注意とその理由	55		
VIII-8	副作用	62		
	(1) 重大な副作用と初期症状	62		
	(2) その他の副作用	67		
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	68		
VIII-10	過量投与	69		
VIII-11	適用上の注意	69		
VIII-12	その他の注意	69		
	(1) 臨床使用に基づく情報	69		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	70		
IX. 非臨床試験に関する項目		71		
IX-1	薬理試験	71		
	(1) 薬効薬理試験	71		
	(2) 安全性薬理試験	71		
	(3) その他の薬理試験	71		
IX-2	毒性試験	71		
	(1) 単回投与毒性試験	71		
	(2) 反復投与毒性試験	71		
	(3) 遺伝毒性試験	72		
	(4) がん原性試験	72		
	(5) 生殖発生毒性試験	72		

略語表

略語	略していない表現又は説明（日本語）
GVHD	移植片対宿主病
MEPC	マイクロエマルジョン前濃縮製剤
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
C _{max}	最高血中薬物濃度
ISHLT	国際心肺移植学会
ATG	抗胸腺細胞免疫グロブリン
QMG	Quantitative MG (スコア) [MG : Myasthenia Gravis, 重症筋無力症]
AChR	抗アセチルコリン受容体
ALP	アルカリフォスファターゼ
PASI	Psoriasis Area and Severity Index (スコア)
LDH	乳酸脱水素酵素
IL-2	インターロイキン-2
NFAT	nuclear factor of activated T cell
PLC	ホスホリパーゼ C
PI	ホスファチジルイノシトール
NFATC	転写調節因子 NFAT(nuclear factor of activated T cells) C
ATP	アデノシン三リン酸
NFIL2A	nuclear factor for IL-2 A
Con A	コンカナバリン A
GVHR	移植片対宿主反応
EAU	実験的自己免疫性ブドウ膜炎
GBM	糸球体基底膜
NAG	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
C _{min}	最低血中薬物濃度
T _{max}	最高血中薬物濃度到達時間
T _{1/2}	消失半減期
CYP	チトクロム P450
AUC _{0-12hr}	血中濃度-時間曲線下面積 (0~12 時間)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
EB	Epstein-Barr ウイルス
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
PUVA	psoralen ultra violet A
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
CK	クレアチンキナーゼ
CT	コンピュータ断層撮影 (Computed Tomography)
MRI	核磁気共鳴画像
PML	進行性多巣性白質脳症
JCV	JC ウイルス
BKV	BK ウイルス
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
CMV	サイトメガロウイルス
HUS	溶血性尿毒症症候群
TTP	血栓性血小板減少性紫斑病
NTPR	全米臓器移植後妊娠登録機関 (National Transplantation Pregnancy Registry)
LD ₅₀	半数致死量

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

サンディミュン及びネオーラルはノバルティスファーマ社（旧サンドファーマ社、スイス）で開発された免疫抑制剤であり、有効成分であるシクロスポリンは1970年に真菌の一種である *Tolypocladium inflatum* Gams の培養液中より得られた、11個のアミノ酸からなる疎水性の環状ポリペプチドである。

シクロスポリンを有効成分とするサンディミュンは、注射剤が1982年12月にスイスで、内用液が1983年2月にイギリスで、カプセル剤が1988年3月にトルコ及びアラブ首長国連邦で最初に承認され、臓器移植後の拒絶反応の抑制や自己免疫疾患の治療に使用されている。

日本では、サンディミュン注射剤及び内用液が1985年11月に、カプセル剤が1990年6月に承認された。内用液及びカプセル剤は、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、及び脾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、ベーチェット病（眼症状のある場合）、尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎、再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆、ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）に対する適応を、また、注射剤は、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸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に対する適応を取得している。

シクロスポリンは脂溶性であり、経口投与時の吸収に消化管内の胆汁酸分泌量や食事の影響を受けやすいことが知られていたことから、これらの問題を改善するためにマイクロエマルジョンによる改良製剤であるネオーラルが開発された。ネオーラルは、内用液が1993年2月にドイツで、カプセル剤が1993年7月にコロンビアで最初に承認され、サンディミュン経口剤に代わる薬剤として、拒絶反応の抑制や様々な自己免疫疾患に対し、臨床の場で広く使用されている。

日本では、ネオーラル内用液、カプセル剤共に2000年3月に承認され、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸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、ベーチェット病（眼症状のある場合）、尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎、再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）、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）、アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎の場合）、また、ネオーラル内用液において、川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）に対する適応を取得している。

「細胞移植に伴う免疫反応の抑制」は ひろさき LI 株式会社 が製造販売する再生医療等製品「サクラシー」の細胞移植において、免疫反応抑制のため必要に応じてシクロスポリン及びシクロホスファミドを併用することが適当と判断され、その使用が承認された。それに伴い、ネオーラルの製造販売事項一部変更承認申請を行い、2022年2月「効能又は効果」及び「用法及び用量」が追加された。

サンディミュン及びネオーラルの効能又は効果[※]別の国内承認年月日

効能及び効果	サンディミュン		ネオーラル	ネオーラル
	注射剤	内用液	カプセル剤	内用液
腎移植	1985年11月5日	1985年11月5日	2000年3月14日	2000年3月14日
骨髄移植	1985年11月5日	1985年11月5日	2000年3月14日	2000年3月14日
ベーチェット病	-	1987年6月30日	2000年3月14日	2000年3月14日
肝移植	1991年12月3日	1991年12月3日	2000年3月14日	2000年3月14日
乾癬	-	1992年10月2日	2000年3月14日	2000年3月14日
再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆	-	1995年9月29日	2000年3月14日	2000年3月14日
ネフローゼ症候群	-	1996年1月31日	2000年3月14日	2000年3月14日
心移植	2001年6月20日	2001年6月20日	2001年6月20日	2001年6月20日
肺移植	2003年1月31日	2003年1月31日	2003年1月31日	2003年1月31日
膵移植	2005年1月26日	2005年1月26日	2005年1月26日	2005年1月26日
全身型重症筋無力症	-	-	2006年6月15日	2006年6月15日
アトピー性皮膚炎	-	-	2008年10月16日	2008年10月16日
小腸移植	2012年8月20日	-	2012年8月20日	2012年8月20日
非感染性ぶどう膜炎	-	-	2013年3月25日	2013年3月25日
再生不良性貧血	-	-	2017年8月25日	2017年8月25日
川崎病の急性期	-	-	-	2020年2月21日
細胞移植に伴う免疫反応の抑制	-	-	2022年2月25日	2022年2月25日

※ネオーラルとサンディミュンでは効能又は効果が異なる。サンディミュン（注射剤）では臓器移植、骨髄移植のみの効能又は効果となる。経口剤のネオーラル（カプセル、内用液）とサンディミュン（内用液）においても、それぞれの効能又は効果が異なり、上記一覧表を参照のこと。

I-2. 製品の治療学的特性

- ・シクロスポリンの作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対する特異的かつ可逆的な免疫抑制作用であり、主にヘルパーT細胞の活性化を抑制する。シクロスポリンは、T細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。（「VI-2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- ・腎、肝、心、肺、膵、小腸移植における拒絶反応の抑制及び骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病（GVHD）の抑制、ベーチェット病、乾癬、再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群、アトピー性皮膚炎、川崎病の急性期の改善が報告されている。（「V-5.(4)検証的試験」の項参照）
- ・重大な副作用として、腎障害、肝障害、肝不全、可逆性後白質脳症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害、感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、BKウイルス腎症、急性膵炎、血栓性微小血管障害、溶血性貧血、血小板減少、横紋筋融解症、悪性腫瘍、神経ベーチェット病症状、クリーゼが報告されている。（「VIII-8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

I-3. 製品の製剤学的特性

- ・従来のシクロスポリン経口製剤（サンディミュン内用液、同カプセル）にみられた吸収における胆汁酸や食事の影響を少なくし、安定した薬物動態が得られるようシクロスポリンをマイクロエマルジョン化した製剤である。（「VII-1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

I-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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画(RMP)	無	「I-6. RMP」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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	

適応外使用に関する通知（「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」、平成 11 年 2 月 1 日付、医薬審第 104 号）に基づき公表論文等を用いて全身型重症筋無力症が承認された。

適応外使用に関する通知（「新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」、平成 24 年 10 月 31 日付、薬食審査 1031 第 15 号）に基づき公表論文等を用いて非感染性ぶどう膜炎が承認された。

I-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「V-5.(6) 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」の項参照

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I-6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名

(1) 和名

ネオーラル®内用液 10%
ネオーラル®10mg カプセル、ネオーラル®25mg カプセル、
ネオーラル®50mg カプセル

(2) 洋名

Neoral®

(3) 名称の由来

ノバルティス ファーマ社 (スイス) で開発された新しい経口剤
(NEO ORAL)

II-2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

シクロスポリン (JAN)

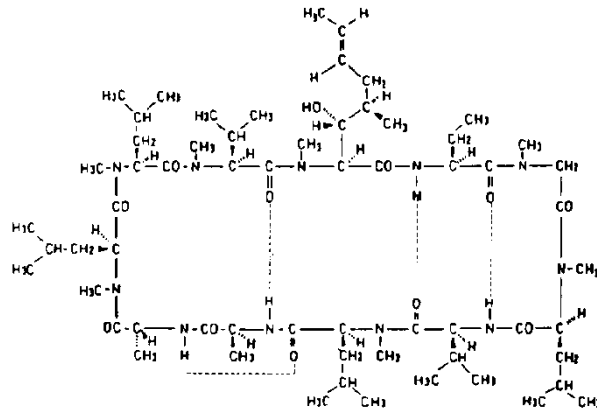
(2) 洋名 (命名法)

Ciclosporin (JAN、INN)

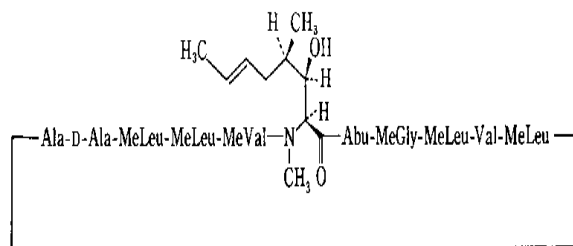
(3) ステム

該当しない

II-3. 構造式又は示性式



又は



Abu=(2*S*)-2-アミノ酪酸
MeGly=*N*-メチルグリシン
MeLeu=*N*-メチルロイシン
MeVal=*N*-メチルバリン
(日局)

II-4. 分子式及び分子量

$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$: 1202.61

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

cyclo{-[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-oct-6-enoyl]-L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl-}

命名法 : IUPAC

II-6. 慣用名、別名、
略号、記号番号

慣用名：シクロスポリン MEPC
シクロスポリンマイクロエマルジョン製剤
ciclosporin microemulsion
cyclosporine microemulsion
記号番号：OL 27-400 MEPC

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(2) 溶解性

シクロスポリンの溶解性

溶 媒	シクロスポリン1gを溶かすのに必要な溶媒量(mL)	日局の表現
メタノール	< 1	極めて溶けやすい
エタノール(95)	< 1	極めて溶けやすい
アセトニトリル	< 1	極めて溶けやすい
クロロホルム	< 1	極めて溶けやすい
酢酸エチル	< 1	極めて溶けやすい
ジエチルエーテル	1.2	溶けやすい
ベンゼン	2.4	溶けやすい
テトラヒドロフラン	2.6	溶けやすい
アセトン	9.9	溶けやすい
2-プロパノール	18.2	やや溶けやすい
シクロヘキサン	63.3	やや溶けにくい
ヘキサン	296	溶けにくい
水	32,000	ほとんど溶けない
0.1mol/L 塩酸	31,000	ほとんど溶けない
0.1mol/L 水酸化ナトリウム	30,000	ほとんど溶けない
pH7 緩衝液*	56,000	ほとんど溶けない

* 日局、pH7.0のリン酸塩緩衝液

試験法：日局

(3) 吸湿性

臨界相対湿度は該当資料なし

(4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点

融点：約 143℃ (日局一般試験法；融点測定法)

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

log P = 2.92 (1-オクタノール・水緩衝液) ①

(7) その他の主な示性値

施光度 $[\alpha]_D$: -185 ~ -193°
(乾燥物に換算したもの 0.1g、メタノール、20mL、100mm)

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保 存 形 態	結 果
長期保存試験	室 温	36ヵ月	金属キャップ付きガラス製 薬品瓶	変化なし
苛酷試験	40℃・75%RH	6ヵ月	金属キャップ付きガラス製 薬品瓶	変化なし
	50℃・75%RH	2ヵ月	金属キャップ付きガラス製 薬品瓶	変化なし
	室内散光 (60万ルクス)	—	金属キャップ付きガラス製 薬品瓶	変化なし

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：日局「シクロスポリン」による (赤外吸収スペクトル測定法、臭化カリウム錠剤法)

有効成分の定量法：日局「シクロスポリン」による (HPLC法)

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別



ネオーラル内用液 10%：経口液剤
 ネオーラル 10 mg、25mg、50mg カプセル：軟カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

ネオーラル 10 mg カプセル

性状	内容物	外形		大きさ (約)
淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。			長径：8.9mm 短径：6.7mm 質量：0.2g

ネオーラル 25 mg カプセル

性状	内容物	外形		大きさ (約)
帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。			長径：14mm 短径：8.2mm 質量：0.4g

ネオーラル 50 mg カプセル

性状	内容物	外形		大きさ (約)
帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。			長径：21.9mm 短径：8.5mm 質量：0.8g

ネオーラル内用液 10%

性状：微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。

(3) 識別コード

カプセル本体 (デザインとして記載)
 ネオーラル 10 mg カプセル：NVR10
 ネオーラル 25 mg カプセル：NVR 25mg
 ネオーラル 50 mg カプセル：NVR 50mg

(4) 製剤の物性

- ・ネオーラル内用液 10%の動粘度：168 mm²/s (20℃)
- ・ネオーラル内用液 10%の比重：約 1.0
- ・ネオーラル内用液 10%及びカプセルの分散性：内用液又はカプセル内容物を取り、水を加えて混ぜる時、液はわずかに白濁し、放置するとき浮遊物を認めない。
- ・ネオーラル内用液 10%の屈折率：約 1.46
- ・ネオーラル 10 mg、25 mg、50 mg カプセルの崩壊試験：日本薬局方の規定に適合する。

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

ネオーラル内用液 10% : 1 瓶 (50 mL) 中シクロスポリン (日局) 5.0 g を含有
〔内用液 1 mL はシクロスポリン 100 mg に相当する〕
ネオーラル10mgカプセル : 1 カプセル中シクロスポリン (日局) 10mg を含有
ネオーラル25mgカプセル : 1 カプセル中シクロスポリン (日局) 25mg を含有
ネオーラル50mgカプセル : 1 カプセル中シクロスポリン (日局) 50mg を含有

◆ネオーラル内用液 10%

グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールを含有する。

◆ネオーラルカプセル

グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールを含有する。

また、カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン、三二酸化鉄を含有する。
(三二酸化鉄は 25 mg カプセルのみ含有)

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

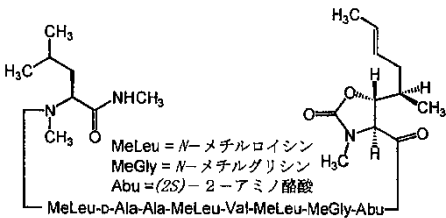
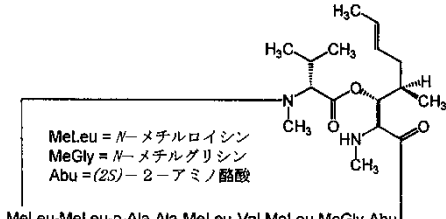
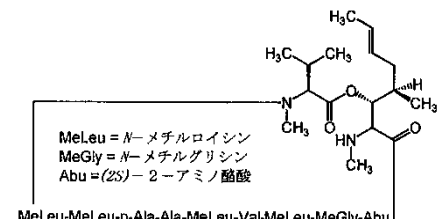
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

主な類縁物質	化学名	構造式
005-95	<i>N</i> -[(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-Methyl-5- {(1 <i>R</i> ,3 <i>E</i>)-1-methylpent-3-enyl}- 2-oxooxazolidine-4-carbonyl]- L-2-aminobutanoyl- <i>N</i> -methyl- glycyl- <i>N</i> -methyl-L-leucyl-L- valyl- <i>N</i> -methyl-L-leucyl-L-ala- nyl-D-alanyl- <i>N</i> -methyl-L- leucyl- <i>N</i> -methyl-L-leucyl- <i>N</i> - methylamide	 MeLeu = <i>N</i> -メチルロイシン MeGly = <i>N</i> -メチルグリシン Abu = (2 <i>S</i>)-2-アミノ酪酸 MeLeu-D-Ala-Ala-MeLeu-Val-MeLeu-MeGly-Abu
イソシクロスポリンH	[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>E</i>)-3-Hydroxy-4- methyl-2-methylaminooct-6- enyl]-L-2-aminobutanoyl- <i>N</i> - methylglycyl- <i>N</i> -methyl-L- leucyl-L-valyl- <i>N</i> -methyl-L- leucyl-L-alanyl-D-alanyl- <i>N</i> - methyl-L-leucyl- <i>N</i> -methyl-L- leucyl- <i>N</i> -methyl-D-valyl] cyclic ester	 MeLeu = <i>N</i> -メチルロイシン MeGly = <i>N</i> -メチルグリシン Abu = (2 <i>S</i>)-2-アミノ酪酸 MeLeu-MeLeu-D-Ala-Ala-MeLeu-Val-MeLeu-MeGly-Abu
イソシクロスポリンA	[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>E</i>)-3-Hydroxy-4- methyl-2-methylaminooct-6- enyl]-L-2-aminobutanoyl- <i>N</i> - methylglycyl- <i>N</i> -methyl-L- leucyl-L-valyl- <i>N</i> -methyl-L- leucyl-L-alanyl-D-alanyl- <i>N</i> - methyl-L-leucyl- <i>N</i> -methyl-L- leucyl- <i>N</i> -methyl-L-valyl] cyclic ester	 MeLeu = <i>N</i> -メチルロイシン MeGly = <i>N</i> -メチルグリシン Abu = (2 <i>S</i>)-2-アミノ酪酸 MeLeu-MeLeu-D-Ala-Ala-MeLeu-Val-MeLeu-MeGly-Abu

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

◆ネオオーラル内用液 10%

	保存条件	保存期間	測定項目	結果
加速試験	40℃・75%RH	6カ月	性状 確認試験 類縁物質 エタノール トコフェロール 定量	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
長期保存試験	25℃・60%RH	36カ月	性状 確認試験 類縁物質 エタノール トコフェロール 定量	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。

保存形態：褐色ガラス瓶（密栓）

◆ネオオーラル 10mg カプセル、25mg カプセル、50mg カプセル

	保存条件	保存期間	測定項目	結 果
加速試験	40℃・75%RH	6ヵ月	性状 確認試験 類縁物質 崩壊試験 エタノール トコフェロール 定量	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
長期保存試験	25℃・60%RH	36ヵ月	性状 確認試験 類縁物質 崩壊試験 エタノール トコフェロール 定量	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。

保存形態：PTP 包装（両面アルミニウム箔）

◆ネオオーラル内用液 10%開封後の安定性

- ・物理化学的検討
開封 8 週後において、外観、におい、シクロスポリン含量等に大きな変化は認められなかった。
- ・微生物学的検討
細菌 (*E.coli*, *Paeruginosa*, *S.aureus*) 及び真菌 (*C.albicans*, *A.niger*) を接種し、生菌数を検討した。2 時間後には殆ど生菌が認められず、6 週後においても生菌の増殖は認められなかった。

◆ネオオーラルカプセル開封後の安定性

吸湿によりカプセルが軟化したり、本剤の内容物に含まれているエタノールが揮発するため、服用直前まで PTP から取り出さないこと。

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

IV-9. 溶出性

ネオオーラルカプセル
溶出試験は実施していない。
本品は油状の液体を充填した軟カプセル剤で、カプセル剤皮の崩壊により速やかに内容物が分散する。本品は崩壊試験に適合する。

IV-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

ネオオーラル内用液 10% : 50mL 1 瓶
ピペット (4mL) 1 本、患者向け指導箋 (ネオオーラル内用液を服用される方へ、計量ピペットの使い方、各 1 枚) を同梱

ネオオーラル 10 mg カプセル : 100 カプセル (両面アルミニウム PTP)
ネオオーラル 25 mg カプセル : 100 カプセル (両面アルミニウム PTP)
ネオオーラル 50 mg カプセル : 100 カプセル (両面アルミニウム PTP)
患者向け指導箋 (ネオオーラルカプセルを服用される方へ 4 枚) を同梱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ネオーラル内用液 10%

瓶 : 褐色ガラス瓶

ピペット : ポリプロピレン (シリンダー) 、ポリエチレン (ピストン)

ネオーラル 10mg、25mg、50mg カプセル

PTP : PVC アルミホイル、アルミホイル

IV-11. 別途提供される資材類

・提供資材 : 小分け瓶 、ピペット (1mL)

請求先 : ノバルティスファーマ カスタマーサポートデスク

電話番号: 0120-965-101

受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び弊社休日を除く)

<https://www.novartis.com/jp-ja/contact/novartis-direct>

IV-12. その他

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

<ネオーラルカプセル、ネオーラル内用液共通>

- 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
- ペーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
- 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎
- 再生不良性貧血、赤芽球癆
- ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
- 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）
- アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）
- 細胞移植に伴う免疫反応の抑制

（解説）

「細胞移植に伴う免疫反応の抑制」は 再生医療等製品を用いた細胞移植での使用に限定されている。

<ネオーラル内用液のみ>

- 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）

ネオーラル（カプセル、内用液）とサンディミュン（内用液）の効能又は効果はそれぞれ異なる。

（I-1. 開発の経緯の項参照）

V-2. 効能又は効果に関連する注意

<再生不良性貧血>

- 5.1 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。また、寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。

（理由）

再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016 年改訂（以下、参照ガイド）では、軽症から中等症の患者であっても免疫病態が疑われる所見がある場合、血球減少が進行性又は血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 以下の場合にはシクロスポリンの投与が推奨されている。これら参照ガイドの最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与されるよう注意喚起した。

〈ネフローゼ症候群〉

5.2 副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。

(理由)

ネフローゼ症候群に対する治療の第一選択薬は副腎皮質ホルモン剤であり、効果不十分及び抵抗例を対象とすることが望ましいため。

〈全身型重症筋無力症〉

5.3 本剤を単独で投与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。

(理由)

本剤を重症筋無力症に使用した臨床文献では、本剤を単独で投与した際の有効性について科学的根拠となる成績がなく、既承認の類薬（タクロリムス）も参考にして同様の注意喚起を行った。

〈アトピー性皮膚炎〉

5.4 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

(理由)

国内臨床試験では、既存治療で効果が不十分又は無効の患者、あるいは強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上を占める重症成人型アトピー性皮膚炎患者において本剤の有効性が確認された。本剤の臨床的位置付けを勘案し、ステロイド外用剤及びタクロリムス外用剤等の既存治療で効果不十分であり、かつ強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上を占める部分集団においても本剤の有効性が確認されたため、本剤投与の対象となる患者を具体的に記載した。

〈川崎病の急性期〉

5.5 静注用免疫グロブリン不応例又は静注用免疫グロブリン不応予測例に投与すること。

5.6 発病後 7 日以内に投与を開始することが望ましい。

(理由)

5.5 本剤の投与対象は IVIG 不応例又は IVIG 不応予測例と考えられ、本剤の投与対象を明示するため、注意を喚起した。

5.6 川崎病急性期治療のガイドライン（2012 年改訂版）では、川崎病の軽症例以外への治療は第 7 病日以内に IVIG の投与が開始されることが望ましいとされており、CsA-004 試験においても診断病日が第 7 病日以内の川崎病患者を対象とした。本剤の好ましい投与開始時点を明示するため、注意を喚起した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

効能	用法及び用量
腎移植	通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
肝移植	通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
心移植、肺移植、脾移植	通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
小腸移植	通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与 [*] を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。
骨髄移植	通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6カ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。
ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎	通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1カ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
乾癬	通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1カ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
再生不良性貧血	通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。
ネフローゼ症候群	通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 (1) 頻回再発型の症例 成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。 (2) ステロイドに抵抗性を示す症例 成人には1日量3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。
全身型重症筋無力症	通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
アトピー性皮膚炎	通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5mg/kgを超えないこと。
川崎病の急性期	通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて原則5日間経口投与する。
細胞移植に伴う免疫反応の抑制	再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

^{*}小腸は経口投与時のシクロスポリンの主な吸収部位であり、移植術後の小腸は十分に機能しているとはいえないことから、術前・術後は静注投与が中心になる旨記載している。

(2) 用法及び用量の設定
経緯・根拠

アトピー性皮膚炎：

用量設定試験にて、1、3又は5 mg/kg/日のいずれかを1日2回に分けて4週間投与した。有効性評価である最終重症度スコア変化率及び最終罹病範囲スコア変化率は、用量の増加に伴って増加したが、1mg/kg/日群では投与開始時の用量として効果が不十分と考えられた。安全性評価では、有害事象及び副作用は、用量依存的に発現率が上昇する傾向が示され、本剤との因果関係を否定できない臨床検査値異常変動の発現率が、5mg/kg/日群で高かった。以上より、2つの第III相臨床試験では、開始用量を3mg/kg/日と設定し、用量増量・減量基準に従い2～5mg/kg/日の間で用量調節を行う投与方法により有効性及び安全性を検討した。その結果、いずれの試験においても治験薬平均投与量は3mg/kg/日(2.75～3.5 mg/kg/日)であり、3mg/kg/日での有効性が示され、安全性についても問題がなかったことから、開始用量を3mg/kg/日と設定することは妥当と判断した。

(V-5.臨床成績 (3)、(4)の項参照)

その他の効能又は効果では、本剤による用量設定試験は実施しておらず、参考として、承認の経緯を以下に示す。

腎移植、肝移植、骨髄移植、ベーチェット病、乾癬、再生不良貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群：

海外で承認されているネオオーラルの用法・用量ならびに国内での薬物動態試験の成績から、日本人においてもサンディミュンと同一用量で投与できると考えられたため、国内臨床試験は日本人における主要な適応疾患である腎移植患者を対象に、主に安全性に関してサンディミュンとの比較試験を実施した。

さらに、主に安全性に関する臨床上的の使用経験を収集する目的で、サンディミュンにおいてすでに取得していた効能について、サンディミュンと同一用量における一般臨床試験を実施した。

(V-5.臨床成績 (4)の項参照)

心移植、肺移植、脾移植：

心移植、肺移植、脾移植については患者数が極めて少なく、新たな臨床試験を国内で実施することが困難なため、海外における臨床試験及び国内における海外渡航移植患者等の臨床成績より承認された。

小腸移植：

小腸移植における国内でのシクロスポリン使用実績は報告されておらず(2012年3月時点)、外国(米国)においても使用実績は非常に限られているが、副作用等の理由のためタクロリムスからシクロスポリンへの切り換え例が報告されている。したがって、シクロスポリンへの切り換える必要性が他の臓器移植と同様に予測され、治療の選択肢として承認された。

全身型重症筋無力症：

公知申請に基づき承認されており、国内において全身型重症筋無力症に対する臨床試験(用量設定試験)は実施されていない。

非感染性ぶどう膜炎：

公知申請に基づき承認されており、国内においてにベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎に対する臨床試験(用量設定試験)は実施されていない。

再生不良性貧血(重症の制限を解除)：

エルトロンボパグの国内臨床試験におけるネオオーラル併用(再生不良性貧血における本剤の承認用法用量)の症例データを用いて効能効果の追加申請を実施した。

川崎病の急性期：

医師主導治験(CsA-004試験)に基づき承認されており、用量設定試験は実施されていないが、CsA-004試験では本剤5mg/kgを、1日2回に分けて5日間経口投与され、本剤の有効性及び安全性が検証されたことから、同じ用法及び用量を設定した。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 サンディミュン（内用液又はカプセル）から本剤に切り換えて投与する場合は、原則として 1:1 の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。[1.3、16.1.1、16.1.2 参照]

（理由）

移植患者では免疫抑制作用が不十分になると拒絶反応が発現し、自己免疫疾患では病状の悪化により危険な状態に陥る可能性があるため、切り換え時のネオーラルの投与量は、サンディミュンと同一用量で切り換えを行うよう記載した。なお、サンディミュンの吸収が不良であった患者では、サンディミュンからネオーラルに切り換えた場合、血中濃度の上昇により副作用が発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定、臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）、患者の状態を観察する等モニタリングを頻回に行い、必要に応じて投与量を調節する必要がある。

さらに、サンディミュンの投与量が「用法・用量」の初期用量より高く維持されている場合は、吸収不良状態にある可能性があり、ネオーラルへの切り換えにより吸収不良状態が改善され、血中濃度が著しく上昇するおそれがある。このため、高用量のサンディミュンを使用している患者にネオーラルの切り換えを行う場合は、ネオーラルの投与量は多くても「用法・用量」に設定されている初期用量を限度とし、個々の患者における適切な維持用量を再度検討するよう注意を喚起した。

- 7.2 本剤の投与にあたっては血中トラフ値 (trough level) を測定し、投与量を調節すること。[8.1 参照]
- 7.2.1 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は 1 ヶ月に 1 回を目安に測定し、投与量を調節すること。
- 7.2.2 ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1 ヶ月に 1 回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- 7.2.3 急性期の川崎病患者に投与する際は、原則として投与 3 日目に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。 [17.1.18 参照]

(理由)

シクロスポリンの吸収には個体内、個体間で差があり、血中濃度の治療域が狭いことから、定期的な血中濃度測定による用量の調節が必要である。

- 7.2.1 臓器移植患者においては、投与方法や患者背景、シクロスポリンの投与期間等によりその目標トラフ値は異なるが、各目標域より低い場合には免疫抑制作用が不十分なため、拒絶反応が発現する可能性がある。一方、トラフ値が高い場合には腎障害等の副作用が発現するおそれがあるため、移植直後は頻回に、その後も 1 ヶ月に 1 回を目安に血中濃度を測定するよう注意を喚起した。
- 7.2.2 自己免疫疾患では、血中濃度の上昇による腎障害等の副作用発現を軽減するため、注意を喚起した。

各疾患における目標トラフ値は「VII-1-(1). 治療上有効な血中濃度」の項参照
 ※トラフ値：反復投与する場合の次回投与直前の血中濃度。全血にて HPLC 法、EIA 法、CLIA 法、CEDIA 法で測定する。

- 7.2.3 急性期の川崎病患者に対する臨床試験 (CsA-004 試験) において、各医療機関が可能な範囲で血中濃度測定及び用量調節の要否を判断しており、実臨床においても CsA-004 試験と同様の規定をすることが望ましいと判断し、原則投与 3 日目に本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい旨、注意を喚起した。

(V-5.臨床成績 (4) 1) の項参照)

〈臓器移植〉

- 7.3 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投与量を調節すること。

(理由)

臓器移植では、併用薬剤の種類、患者の状態等により、使用されるシクロスポリンの量は様々である。多剤併用療法を実施している施設では、シクロスポリンの投与量が低く設定される場合もあるが、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、十分に患者の状態や併用薬等を考慮し、投与量を調節するよう注意を喚起した。

〈再生不良性貧血〉

7.4 本剤の投与量及び投与期間について、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。

(理由)

参照ガイドでは軽症～中等症の患者にシクロスポリンを単独投与する際の投与量は4～5mg/kg/日、状況が許せば3～4ヵ月間投与を試みる事が記載されている。ATGと併用する場合はシクロスポリンを6ヵ月以上投与することとされており、国内臨床試験(ETB115E1202試験)においても非重症例のすべての被験者は6ヵ月間以上投与が継続されていたことから、8～16週間を目安とする旨の記載を削除し、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に本剤の投与量及び投与期間を判断することが適切と考え、用法及び用量を選択する際の注意として記載した。

〈ネフローゼ症候群〉

7.5 本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であられるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、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。

(理由)

シクロスポリンのネフローゼ症候群に対する効果は、通常1～3ヵ月で認められているが、ネフローゼ症候群の自然経過として腎機能の悪化があり、一方、シクロスポリンによる副作用として腎障害が報告されていることから、3ヵ月以上投与しても効果がみられない場合には、安全性を考慮して本剤の投与を中止することが望ましいと考えられる。また、効果が発現した場合でも、同様に安全性を考慮し減量を試みる事が望ましい。

7.6 本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。

(理由)

ネフローゼ症候群では、シクロスポリンの効果が現れるまでに通常1～3ヵ月かかるため、それ以前に副腎皮質ホルモン剤を減量することにより症状が悪化するおそれがある。また、副腎皮質ホルモン剤を増量する場合はシクロスポリンの効果が不十分であると考えられるため、投与を中止し、シクロスポリンの必要性を検討する必要がある。また、過度の免疫抑制状態になる可能性がある。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.7 投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8 週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1 回の治療期間は 12 週間以内を目安とする。

(理由)

国内臨床試験において、投与後 8 週までに患者の多くは従来の外用剤を中心とした既存治療によりコントロール可能なレベルまで皮疹が改善した。しかし、一部の患者では効果が不十分であるため本剤投与を 12 週後まで継続した結果、更なる改善が得られることがあり、その忍容性についても確認された。一方、既存治療によりコントロール可能なレベルまで皮疹が改善した場合には、本剤投与による副作用発現のリスクを考慮し、可能な限り短期間の投与とすべきである。また、本剤投与中も副作用発現のリスクと治療によるベネフィットを随時考慮すべきであることから、本剤の投与期間の目安を示して、本剤投与を漫然と継続しないよう注意を喚起した。

〈川崎病の急性期〉

7.8 本剤を 5 日間を超えて投与する場合には、CRP、体温及び患者の状態に応じてその必要性を慎重に判断すること。本剤を 5 日間投与しても効果が認められない場合は漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を検討すること。

(理由)

CsA-004 試験において本剤の投与期間は 5 日間とされ、有効性が認められたことから、本剤の投与期間は原則 5 日間とするのが適切である。ただし、本剤の 5 日間の投与によっても CRP の陰性化や十分な解熱が得られず、全身の炎症の抑制が不十分と判断された場合に、本剤を 5 日間を超えて投与する場合は、CRP や発熱等の炎症マーカーを確認の上、投与の要否を判断すべきであることから注意を喚起した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

アトピー性皮膚炎：用量設定試験

治療抵抗性の重症成人型アトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオオーラル 1mg/kg/日、3mg/kg/日又は 5mg/kg/日をそれぞれ 1 日 2 回、4 週間投与した（各用量群 34、37 及び 34 名に投与）。重症度スコアの投与開始時から最終評価時の変化率の平均値は、1mg/kg 群：-21.4%、3mg/kg 群：-40.2%、5mg/kg 群：-66.7%であった。罹病範囲スコアの投与開始時から最終評価時の変化率の平均値は、1mg/kg 群- 10.4%、3mg/kg 群- 26.1%、5mg/kg 群- 39.4%であった。副作用発現率は、1mg/kg 群：9.7%（3/31 名）、3mg/kg 群：47.1%（16/34 名）、5mg/kg 群：44.1%（15/34 名）であった。また、3mg/kg 群における主な副作用は、発熱（3/34 名）、嘔気（2/34 名）、頭痛（2/34 名）、伝染性膿痂疹（2/34 名）などであった。本剤との因果関係を否定できない臨床検査値異常変動（血中クレアチニン増加、等）の発現率は、1mg/kg/日群、3mg/kg/日群に比して、5mg/kg/日群で高かった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 腎移植

新規投与試験²⁾

新規腎移植患者 64 例（生体腎 48 例、死体腎 16 例）を対象に、ネオオーラルをサンディミュンと同一の用法・用量で 24～52 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

1 年生着率は生体腎で 94.8%、死体腎で 93.3%であり、1 年生存率はいずれも 100%であった。拒絶反応の発現率は生体腎で 51.1%、死体腎で 53.3%であった。副作用は血圧上昇、腎障害等であり、臨床検査値異常は ALP 値上昇、血中尿酸値上昇、血清コレステロール上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

切り換え投与試験³⁾

サンディミュンを投与中の安定期腎移植患者 11 例（生体腎 8 例、死体腎 3 例）を対象に、ネオオーラルをサンディミュンと同一の用法・用量で 12 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

切り換え後も 11 例全例で移植腎の生着維持が認められた。副作用は腎障害であり、臨床検査値異常は血中クレアチニン上昇、血中尿酸上昇が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

安全性におけるサンディミュンを対照とした well controlled 群間比較試験²²⁾

サンディミュンで維持療法中の腎移植患者 110 例（生体腎 62 例、死体腎 48 例）を 2 群に分け、同一用量のネオオーラルを 12 週間経口投与し、サンディミュン（継続投与）群と比較した。

安全度において有意差が認められたが、副作用及び臨床検査値異常の発現率はともに有意差が認められず、切り換え投与は安全に行うことができると考えられた。

2) 肝移植^{4~6)}

切り換え投与試験

①サンディミュン服用時に吸収が不良または安定しなかった肝移植患者 12 例を対象に、ネオオーラルをサンディミュンと同一の用法・用量で 12 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

12 例全例で移植肝の生着維持が認められた。臨床検査値異常は BUN 上昇、血清クレアチニン上昇、血清 K 上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

②副作用等の発現によりタクロリムスの投与継続に問題のある肝移植患者 8 例を対象にネオオーラルを投与したところ、副作用は多毛、嘔気、嘔吐等が認められたが、サンディミュンと異なる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

3) 心移植^{7),8)}

- ①ネオオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後 6 ヶ月までの成績では、国際心肺移植学会 (ISHLT) の重症度基準でグレード 3A 以上の拒絶反応発現率は、ネオオーラル群 42.6%(80 例/188 例)、サンディミュン群 41.7%(80 例/192 例)であった。また、生存率はネオオーラル群 93.1%(175 例/188 例)、サンディミュン群 92.7%(178 例/192 例)であった。移植後 6 ヶ月までに 7.1%(27 例/380 例)の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶(12 例)、敗血症(4 例)、悪性腫瘍(2 例)であった。(外国人のデータ)
- ②心移植患者 139 例の 3 剤併用療法 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) による長期成績では、急性拒絶反応は 21 例に 25 回 (患者当たり 0.18 回) と従来の治療法 (シクロスポリン+ステロイド、患者当たり 0.84 回) に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1 年生存率は 92%、3 年生存率は 85%、5 年生存率は 78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた。(外国人のデータ)

4) 肺移植^{9),10)}

- ①片肺移植患者 73 例及び両肺移植患者 58 例の計 131 例における 1 年生存率は、それぞれ 87%及び 76%、2 年生存率はそれぞれ 87%及び 73%であった。入院中に 8%(11 例/131 例)の患者が死亡したが、その原因は敗血症(3 例)、心臓病(3 例)、アスペルギルス感染(2 例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群(2 例)、気道合併症(1 例)であった。(外国人のデータ)
- ②片肺又は両肺移植患者 44 例を ATG (抗胸腺細胞免疫グロブリン) 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG) と非 ATG 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレード II 以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG 群で 23%(5 例/22 例)、非 ATG 群で 55%(12 例/22 例)と ATG 群で有意($p=0.03$)に少なかった。また、1 年及び 2 年生存率は ATG 群で 68%及び 64%、非 ATG 群では 73%及び 68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。(外国人のデータ)

5) 膵移植¹¹⁾

- ①膵腎同時移植患者 476 例の 1 年、5 年及び 10 年生存率は、それぞれ 96.5%、88.9%及び 79.5%であった。また、移植膵の 1 年、5 年及び 10 年生着率は、それぞれ 87.9%、78.9%及び 68.4%、移植腎では、それぞれ 88.4%、81.0%及び 63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害(46%)、敗血症(16%)、悪性腫瘍(13%)であった。(外国人のデータ)
- ②膵腎同時移植患者 50 例を ATG 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG) と非 ATG 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後 1 年までの移植膵に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応は ATG 群 36%(9 例/25 例)、非 ATG 群 76%(19 例/25 例)と ATG 群で有意($p<0.01$)に少なかった。(外国人のデータ)

6) 小腸移植^{12),13)}

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の抑制効果に関して報告されている。

7) 骨髄移植¹⁴⁾

新規投与試験

新規同種骨髄移植患者 51 例（血縁者間 36 例、非血縁者間 15 例）を対象に、ネオオーラルをサンディミュンと同一の用法・用量で 24 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

切り換え後も 51 例全例で生着が認められ、グレード 2 以上の急性 GVHD の発症率は、血縁者間で 22.3%、非血縁者間で 26.7%であった。副作用は血圧上昇、嘔気、多毛等であり、臨床検査値異常は血清 Mg 低下、血清クレアチニン上昇、BUN 上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

8) ベーチェット病¹⁵⁾

新規投与試験

眼症状を有するベーチェット病患者 17 例を対象に、ネオオーラル 5 mg/kg/日（初期投与量）を 1 日 2 回に分けて 16 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

眼発作回数の減少は 78.6%(11 例/14 例)に、視力の改善は 71.4%(20 眼/28 眼)に認められた。副作用は下痢、腹痛等であり、臨床検査値異常は BUN 上昇、血清 Mg 低下等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

切り換え投与試験

サンディミュンを投与中のベーチェット病患者 30 例を対象に、ネオオーラルをサンディミュンと同一の用法・用量で 12 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

切り換え後の眼発作回数の減少は 53.3%(16 例/30 例)に、視力の改善は 26.9%(14 眼/52 眼)に認められた。副作用は血圧上昇、下痢、腹痛であり、臨床検査値異常は BUN 上昇、 γ -GTP 上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

9) 乾癬

新規投与試験¹⁶⁾

乾癬患者 20 例を対象にネオオーラル 5 mg/kg/日（初期投与量）を 1 日 2 回に分けて 12 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

有効性解析対象の 16 例で、PASI スコアの減少とそう痒及び膿疱の改善がみられ、全例とも著明な改善が認められた。副作用は血圧上昇等であり、臨床検査値異常は BUN 上昇、ALP 上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

切り換え投与試験¹⁷⁾

サンディミュンを投与中の乾癬患者 27 例を対象に、ネオオーラルをサンディミュンと同一の用法・用量で 12 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

切り換え後に 27 例の PASI スコアは平均 20%以上減少し、そう痒の改善が認められた。副作用は血圧上昇等であり、臨床検査値異常は血清クレアチニン上昇、BUN 上昇、血中尿酸上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

10) 再生不良性貧血・赤芽球癆¹⁸⁾

新規投与試験

再生不良性貧血または赤芽球癆の患者 9 例を対象に、ネオオーラル 6 mg/kg/日（初回投与量）を 1 日 2 回に分けて 16 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

有効性解析対象 5 例のうち、再生不良性貧血の 1 例で Minimal response、赤芽球癆の 1 例で輸血状況の著明改善と自他覚所見の改善が認められた。副作用は多毛、血圧上昇等であり、臨床検査値異常は血清 Mg 低下、LDH 上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

切り換え投与試験

サンディミュンを投与中の再生不良性貧血または赤芽球癆の患者 19 例を対象に、ネオオーラルをサンディミュンと同一の用法・用量で 8 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

19 例全例で切り換え後もサンディミュンと同等の効果を維持することができた。副作用は腹痛等であり、臨床検査値異常は LDH 上昇等であったが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

シクロスポリンとエルトロンボパグの臨床試験

①国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (ETB115E1202 試験)¹³⁶⁾

中等症以上の ATG 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、ATG、シクロスポリン及びエルトロンボパグの 3 剤を併用した結果、奏効率は 70.0% (7 例/10 例) であった。なお、奏効率は寛解 (輸血非依存かつ血球数の改善) が得られた患者の割合と定義した。

②国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (ETB115E1201 試験)¹³⁵⁾

中等症以上かつ血小板数 $30,000/\mu\text{L}$ 未満の ATG 治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又は ATG 治療が受けられない再生不良性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、シクロスポリン投与中の患者の 75.0% (6 例/8 例) に投与開始 26 週時に血液学的反応率の改善が認められた。なお、血液学的反応率は 1 系統以上の血球に改善 [血小板数が $\geq 20,000/\mu\text{L}$ 増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が $\geq 1.5\text{g/dL}$ 増加 (投与前値が 9g/dL 未満の場合) 又は赤血球輸血量の減少、好中球数が $\geq 100\%$ (投与前値が $500/\mu\text{L}$ 未満の場合) 又は $\geq 500/\mu\text{L}$ 増加のうち、1 つ以上該当] を認めた患者の割合と定義した。

1 1) 頻回再発型・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群¹⁹⁾

◆頻回再発型ネフローゼ症候群

新規投与試験

頻回再発型ネフローゼ症候群の患者 13 例を対象に、ネオオーラル (成人 1.5 mg/kg/日 、小児 2.5 mg/kg/日) を 1 日 2 回に分けて 24 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

再発回数の改善は 61.5% (8 例/13 例) に、ステロイド減量効果は成人 1 例を除く全例で認められた。副作用は血圧上昇等であり、臨床検査値異常は血清 Mg の低下等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

切り換え投与試験

サンディミュンを投与中の頻回再発型ネフローゼ症候群患者 18 例を対象に、ネオオーラルをサンディミュンと同一の用法・用量で 1 日 2 回に分けて 12 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

切り換え後も再発回数の増加は認められなかった。臨床検査値異常は血清クレアチニン上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

◆ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

新規投与試験

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の患者 12 例を対象に、ネオオーラル (成人 3.0 mg/kg/日 、小児 5.0 mg/kg/日) を 1 日 2 回に分けて 24 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

尿蛋白の改善は、58.3% (7 例/12 例) で認められた。副作用は多毛等であり、臨床検査値異常は血清クレアチニン上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

切り換え投与試験

サンディミュンを投与中のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者 13 例を対象に、ネオーラルをサンディミュンと同一の用法・用量で 1 日 2 回に分けて 12 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

切り換え後も尿蛋白減少効果が維持された。副作用は血圧上昇であり、臨床検査値異常は血清クレアチニン上昇、血中尿酸上昇、ビリルビン値上昇が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

1 2) アトピー性皮膚炎²⁰⁾

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオーラル 3 mg/kg/日 (2 ~ 5 mg/kg/日) を 1 日 2 回に分けて 8 週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差 (ネオーラル群・プラセボ群、以下同様) の平均値 (95%信頼区間) は -30.3% (-41.1% ~ -19.6%) であり、投与群間に有意差が認められた ($p < 0.001$ 、対応のない t 検定)。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値 (95%信頼区間) は -21.8% (-32.8% ~ -10.9%) であり、投与群間に有意差が認められた ($p < 0.001$ 、対応のない t 検定)。以上より、ネオーラル群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された。

評価項目	例数	ベースライン		ベースラインからの変化率		変化率の群間差		
		平均値	S.D.	平均値	S.E.	平均値	95%信頼区間	
重症度スコア								
ネオーラル群	44	54.0	±16.30	-63.0	±3.43	-30.3	(-41.1 ~ -19.6)	<0.001
プラセボ群	45	51.1	±16.13	-32.6	±4.18			
罹病範囲スコア								
ネオーラル群	44	74.2	±14.60	-41.4	±4.08	-21.8	(-32.8 ~ -10.9)	<0.001
プラセボ群	45	69.0	±12.75	-19.5	±3.71			

重症度スコア：4 項目の臨床所見 (紅斑・浮腫 (浸潤)、丘疹、浸潤、痒疹、苔癬化) を 8 ヲ所の身体部分ごとに 4 段階 (0-3) で点数化 (最大値 96)

罹病範囲スコア：8 ヲ所の身体部分 (全身に対する比率) ごとに 4 段階 (0、1/3、2/3、3/3) で点数化 (最大値 100)

1 3) 川崎病の急性期¹⁴³⁾

川崎病の静注用免疫グロブリン (IVIG) 不応予測患者 175 例を対象に、免疫グロブリンの静脈内投与とアスピリンの経口投与の併用群 (IVIG 群) と、IVIG 群の治療に加えて、ネオオーラル 5mg/kg/日 (原則として投与 3 日目の 1 回目投与直前に血中トラフ値を測定し、60~200ng/mL を目標として投与量の調節を可能とした) を 1 日 2 回に分けて 5 日間経口投与する群 (ネオオーラル群) との非盲検比較試験 (CsA-004 試験) を実施した。

有効性解析対象集団 (FAS) は 173 例、安全性解析対象集団 (SAF) は 174 例とした。主要評価項目である冠動脈病変 (CAL) の合併割合は、IVIG 群の 31.0% (27 例/87 例) に対し、ネオオーラル群は 14.0% (12 例/86 例) であり、ネオオーラル群で有意に低かった (Mantel-Haenszel 検定、 $p=0.0101$)。初期治療反応例のうち再燃[※]例の割合は、IVIG 群 13.0% (7 例/54 例)、ネオオーラル群 32.4% (23 例/71 例) であった。

副作用発現頻度は、ネオオーラル群では 13.8% (12 例/87 例) であった。主な副作用は、ネオオーラル群では蕁麻疹 3.4% (3 例/87 例)、及び川崎病 3.4% (3 例/87 例) であった。

※IVIG 投与の開始時点から 48 時間後に体温 37.5°C 未満となった後、再び川崎病の主要症状の発現とともに発熱し、他の発熱性疾患が否定的であった場合

[参考]

CsA-004 試験では、各医療機関が可能な範囲で血中濃度測定及び用量調節の要否を判断しており、ネオオーラル投与期間中に血中トラフ濃度を確認出来なかった症例も少数例あったが、血中トラフ濃度が規定の範囲を外れた被験者においても、顕著な有効性の欠如や重大な安全性の懸念は確認されなかった。CsA-004 試験における、ネオオーラル投与期間 (5 日間) 中の血中トラフ値測定と投与量調節の状況について以下に示す。

本試験参加施設 22 施設のうち、自施設で測定できない施設は 6 施設であり、これらの施設では中央測定による血中濃度測定を行い、ネオオーラル群の被験者の 26.4% (23 例/87 例) が中央測定であった。中央測定された 23 例における、血中トラフ濃度測定のための検体採取から測定結果の確認までの日数の内訳は、1 日が 60.9% (14 例/23 例)、2 日が 4.3% (1 例/23 例)、3 日が 26.1% (6 例/23 例)、6 日が 4.3% (1 例/23 例)、7 日が 4.3% (1 例/23 例) であった。検体採取日が土曜日または日曜日の場合は、検体の測定日当日の回収が行われず、測定結果の受領に日数を要した症例があった。

投与 3 日目の血中トラフ濃度が規定の範囲を外れた被験者 18 名 (上限値超 10 名、下限値未満 8 名) のうち、本剤の投与量が調節された被験者は 4 名で、いずれも測定機関は自施設であり、投与 3 日目の 2 回目の投与から投与量が調節されていた。本剤の用量調節が行われなかった被験者は 14 名で、このうち 4 名が中央測定であった。

なお、全身型重症筋無力症、小腸移植、非感染性ぶどう膜炎に対する臨床試験は国内においては実施されていない。

参考：

全身型重症筋無力症

海外における全身型重症筋無力症を対象としたプラセボ対照比較試験²¹⁾

全身型重症筋無力症患者 39 例を対象にプラセボ対照比較試験を実施した結果、QMG スコア変化量は、投与前に比しプラセボ群(19 例)では 0.79 ± 3.74 ポイント(平均 \pm SD)増加したのに対し、シクロスポリン群(20 例)では 3.55 ± 4.68 ポイント減少し、両群間に有意差($p=0.004$)を認めた。また抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体価は、投与前に比しプラセボ群では $28.1 \pm 130.8\%$ 増加したのに対し、シクロスポリン群では $34.8 \pm 42.4\%$ の減少を認め、両群間に有意差($p=0.01$)がみられた。

(外国人のデータ)

2) 安全性試験

参考：

長期投与の安全性（腎移植、国内 10 年間調査）²³⁾

腎移植患者 1,323 例（生体腎 1,055 例、死体腎 268 例）を対象に 1985 年 11 月より 10 年間に集積されたシクロスポリンの使用成績を解析した。（平均観察期間：約 6 年）生体腎移植群の生存率を Kaplan-Meier 法で検討した結果、移植後 1、3、5、7 及び 10 年間で、それぞれ 97.9%、96.5%、93.9%、91.7% 及び 87.8% であった。また、死体腎移植群の生存率は、それぞれ 95.5%、92.5%、91.1%、89.7% 及び 85.4% であった。

副作用は 33.6% (444 例/1,323 例) に認められ、主な副作用は腎機能異常 15.3% (203 例)、肝機能異常 5.4% (72 例)、糖尿病 4.5% (60 例)、振戦 3.7% (49 例)、多毛 3.6% (48 例)、高脂血症 2.9% (38 例)、高血圧 2.7% (36 例) 等であった。これらの副作用はシクロスポリン投与量の多い移植早期の段階に多く、腎機能障害、高脂血症については 3 ヶ月以降に上昇し、その他は 3 ヶ月後から減少する傾向がみられた。

(5) 患者・病態別試験

サンディミュンで吸収不良を示す腎移植患者²⁴⁾

サンディミュンで吸収不良を示す腎移植患者 30 例を対象に、ネオーラルとサンディミュンを同一の用法・用量で 1 日 2 回経口投与し、各投与期間を 1 週間とする well controlled 2 期 2 群交差比較試験を実施した。

解析対象 20 例において AUC とトラフ値の相関性に改善が認められ、副作用の発現状況に製剤間の違いは認められなかった。従って、ネオーラルはサンディミュンで吸収不良を示す患者において、薬物動態改善効果を有することが確認された。

(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

腎移植⁹⁶⁾

特別調査

サンディミュンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現症例率は4.71%(13例/276例)で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は174.10±3.38 mg/日(3.18±0.07 mg/kg/日)から165.55±2.78 mg/日(3.00±0.05 mg/kg/日)と有意に低下した(p<0.001)。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した(p<0.05)が、AUC、Cmaxに有意差は認められなかった。また、切り換え症例における移植腎の生着を有効とした有効率は99.6%(275例/276例)であった。

項目	症例数	切り換え前	切り換え後
		(平均値 ± S.E.)	(平均値 ± S.E.)
血中トラフ (ng/mL)	262	97.80 ± 2.56	91.96 ± 2.51 *
Cmax (ng/mL)	41	502.91 ± 43.20	546.69 ± 30.41
AUC (ng·h/mL)	10	1,471.46 ± 329.77	1,411.06 ± 235.94

*p<0.05 (t検定：切り換え前と切り換え後の比較)

心移植

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

安全性

75例が安全性解析対象とされた。本調査の副作用発現症例率は52.0%(39/75例)であった。本調査における主な副作用の種類と頻度は、高血圧及び腎機能障害が各9.3%(7例)、腎不全、血中クレアチニン増加、及び白血球数減少が各4.0%(3例)であった。

有効性

75例が有効性解析対象とされた。有効性の指標は、移植心生着状況及び拒絶反応発現状況とし、有効性解析は、『全例』の他に、『新規移植症例』、『承認前移植症例』のそれぞれの区分も対象とされた。最終観察時点での移植心の生着の有無は、生着が74例であり、生着率は98.7%(74/75例)であった。『新規移植症例』46例において、生着が46例、生着率は100.0%(46/46例)であり、『承認前移植症例』29例において、生着が28例、生着率は96.6%(28/29例)であった。

肺移植

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

安全性

91例が安全性解析対象とされた。本調査の副作用発現症例率は48.4%(44/91例)であった。本調査における主な副作用と頻度は、肺炎及びサイトメガロウイルス血症が各11.0%(10例)、腎機能障害が7.7%(7例)、及び肝機能異常が5.5%(5例)であった。

有効性

91例が有効性解析対象とされた。有効性の指標は、生存状況及び拒絶反応発現状況とし、有効性解析は、『全例』の他に、『一次治療症例』、『救済治療症例』、及び『承認前移植症例』のそれぞれの区分が対象とされた。最終観察時点での生存の有無は、生存が79例であり、生存率は86.8%(79/91例)であった。『一次治療症例』66例において、生存が56例、生存率は84.8%(56/66例)、『救済治療症例』1例は死亡した。また、『承認前移植症例』24例において、生存が23例、生存率は95.8%(23/24)であった。

脾移植

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

安全性

5 例が安全性解析対象とされた。副作用は 2 例に 2 件報告された。発現した副作用は、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎及び発熱であった。

有効性

5 例が有効性解析対象とされた。有効性の指標は、生存状況及び拒絶反応発現状況とし、有効性解析は、『全例』の他に、『一次治療症例』及び『救済治療症例』のそれぞれの区分が対象とされた。

最終観察時点での生存の有無は、生存が 5 例であった。拒絶反応は 2 例に 2 件報告された。最終観察時点において移植脾は 5 例全例で生着していた。『一次治療症例』4 例において、拒絶反応は 2 例に 2 件報告された。『救済治療症例』1 例において、拒絶反応の発現はなかった。

アトピー性皮膚炎

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

安全性

1,128 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率は 23.0% (259 / 1,128 例) であった。本調査における主な副作用と発現率は、高血圧 37/1,128 例 (3.3%)、毛包炎 26/1,128 例 (2.3%)、倦怠感 20/1,128 例 (1.8%)、血圧上昇 17 例 /1,128 例 (1.5%) などであった。

有効性

安全性解析対象症例のうち 974 例が有効性解析対象とされた。本調査において、有効性は、担当医師により本剤投与開始時及び各治療期のアトピー性皮膚炎の重症度並びに罹病範囲の推移、そう痒等の臨床症状が比較され、最終観察時の総合評価が「著明改善、改善、やや改善、不変（又は症状維持）、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価された。総合評価による有効率（「やや改善」以上の割合）は 90.1% (878/974 例) であった。

その他、腎移植、肝移植、骨髄移植、ベーチェット病、乾癬、再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症については、使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は、副作用の項に記載した。

(VIII-8 副作用の項参照)

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

承認条件として実施した腎移植、骨髄移植、ベーチェット病、肝移植、乾癬に対する特別調査は終了し、また、薬食発第 1003001 号（平成 20 年 10 月 3 日付）にて、再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群における再審査結果が通知され、「効能又は効果」及び「用法及び用量」が承認のとおり認められたことから、承認条件は削除された。なお、腎移植に対する特別調査の結果について、「V-5.(6)治療的使用 1)」の項に追記した。

(7) その他

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- ◆カルシニューリンインヒビター
タクロリムス
- ◆その他の免疫抑制剤

VI-2. 薬理作用

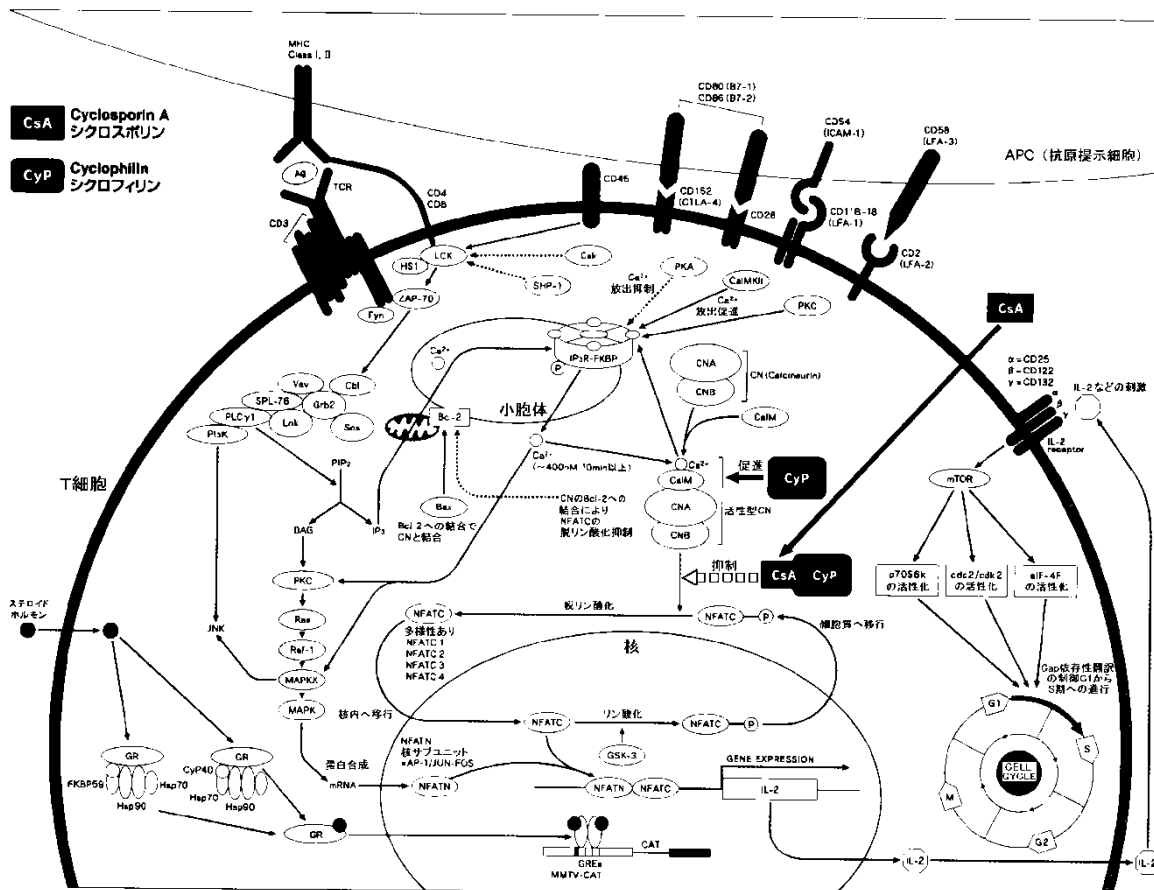
(1) 作用部位・作用機序

◆作用部位：主としてT細胞（ヘルパーT細胞に選択的）

◆作用機序：

シクロスポリンは主としてT細胞（ヘルパーT細胞）によるインターロイキン-2（IL-2）等のサイトカイン産生を阻害することにより、強力な免疫抑制作用を示す。この産生阻害は、シクロスポリンがシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害することによる。＜カルシニューリンインヒビター＞これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、IL-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。25),26)

カルシニューリンインヒビター：シクロスポリン作用機序



AP-1: Activating protein-1
 CaM: Calmodulin カルモジュリン
 CN: Calcineurin カルシニューリン
 DAG: Diacylglycerol ジアシルグリセロール
 Fyn: fgr/yes related novel gene
 IP3: inositol-(1, 4, 5)-triphosphate
 イノシトール1, 4, 5-3リン酸
 NFAT: nuclear factor of activated T cells
 PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase
 PIP2: phosphatidylinositol-4, 5-diphosphate
 PKC: protein kinase C
 PLCγ1: phospho lipase Cγ1
 TCR: T cell Receptor T細胞受容体
 Zap-70: zeta chain-associated protein 70

T細胞活性化のメカニズム

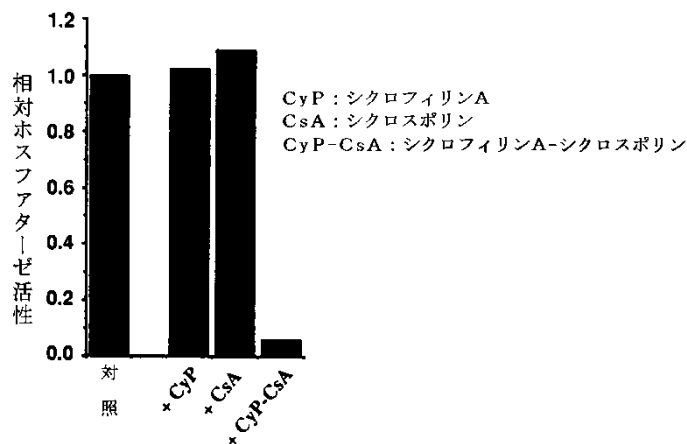
- ①抗原による刺激は、T細胞受容体を介してチロシンキナーゼ、ホスホリパーゼC(PLC)を活性化し、ホスファチジルイノシトール(PI)のターンオーバーを促進させる。その結果、細胞内カルシウムイオン濃度(Ca²⁺)が上昇する。
- ②Ca²⁺存在下で活性化されたカルモジュリンは、カルシニューリン(サブユニットA及びB)を活性化させる。
- ③活性化されたカルシニューリンは、IL-2遺伝子の転写調節因子NFATの細胞質サブユニット(NFATC)を脱リン酸化し、核内に移行させる。
- ④IL-2遺伝子が発現し、IL-2が産生される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. カルシニューリンインヒビターとしての作用

①カルモジュリン依存性カルシニューリン活性阻害作用 (*in vitro*)²⁵⁾

シクロフィリン-シクロスポリン添加により、カルモジュリン依存性ホスファターゼ活性が有意に抑制された。

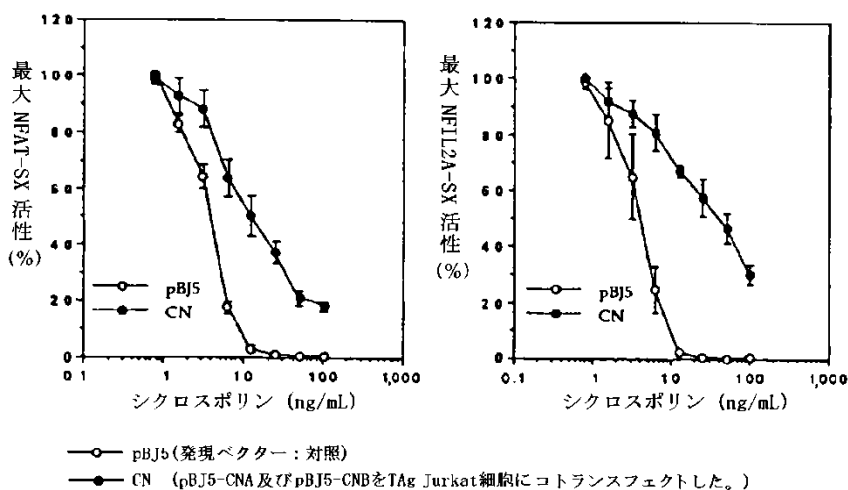


*カルシニューリン (40nM)、カルモジュリン (80nM)
シクロフィリンA (200nM)、シクロスポリン (300nM)

〔試験方法〕 cAMP 依存プロテインキナーゼの RIIサブユニットのリン酸化部位に関連する合成ペプチド (DLDVPIPIGRFDRRVSAE) のセリン残基を、³²P でラベルした ATP でリン酸化した物質を基質として、カルモジュリン、カルシニューリン存在下、各薬剤を添加してインキュベーション後、溶出された ³²P₁ をカウントし、コントロールを 1 とした相対ホスファターゼ活性を検討した。

②カルシニューリンを介した T 細胞内転写因子 (NFAT 及び NFIL2A) 活性化抑制作用* (TAg Jurkat 細胞*, *in vitro*)²⁶⁾

Jurkat T 細胞にネズミカルシニューリンの触媒サブユニット A α 1 と調節サブユニット B を過剰に発現させると、NFAT 及び NFIL2A 活性が増強され、シクロスポリンによる阻害に抵抗性を示した。



*

NFAT-SX : 最小 IL-2 プロモーター遺伝子
 NFIL2A-SX : 分泌アルカリホスファターゼのレポーター遺伝子
 TAg Jurkat 細胞 : SV40 ラージ T 抗原で安定的にトランスフェクトしたヒト T 細胞白血病ライン Jurkat の誘導体細胞

pBJ5-CNA、pBJ5-CNB : ネズミカルシニューリンの触媒サブユニット A α 1、B 発現ベクター
 [実験方法] シクロスポリン存在下でイオノマイシン及びPMAによって刺激し、分泌アルカリホスファターゼ活性を蛍光測定により検定した。

2. リンパ球への作用

①マイトジェン刺激による、リンパ球増殖抑制作用

1) 核酸前駆物質、チミジン及びウリジン取り込み抑制作用

(マウス脾細胞、*in vitro*)²⁷⁾

マウス脾細胞をコンカナバリン A (Con A) で刺激し、3H-チミジン、3H-ウリジンの取り込みの影響をシクロスポリン 30 ng/mL 及び 1 μg/mL 濃度で検討した結果、シクロスポリンは濃度依存的に取り込みを抑制した。

2) リンパ球増殖抑制作用 (マウス脾細胞、*in vitro*)

Con A とシクロスポリンを同時に添加した場合、シクロスポリンは強力なリンパ球増殖抑制作用を示したが、最低 50%抑制するには 6 時間以内の添加が必要であり、24 時間後以降ではほとんどこの作用は認められなかった。一方、シトシンアラビノシドでは各投与時間において抑制作用は認められなかった。

②インターロイキン-2 (IL-2) 等のサイトカイン産生抑制作用

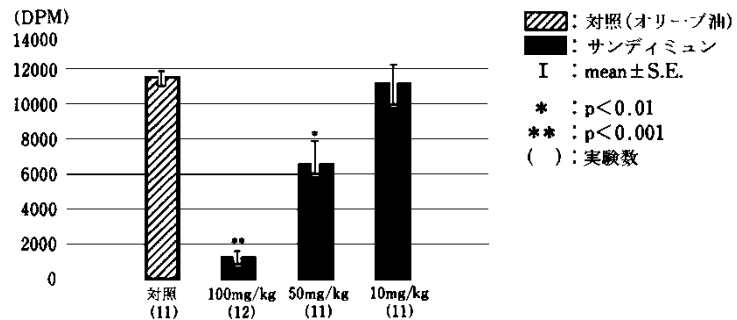
◆IL-2 産生抑制作用 (マウス脾細胞、*in vitro*)²⁸⁾

シクロスポリン 0.1 μg/mL 以上の濃度で、腫瘍ライン(P815)刺激による、IL-2 産生 T 細胞の増殖が抑制された。

シクロスポリン濃度 (μg/mL)	IL-2産生T細胞(log10 maintenance titre)	
	シクロスポリン	対照
3.0	<0.3	1.3
1.0	<0.3	1.4
0.1	<0.3	1.4
0.01	1.1	1.3

◆IL-2 産生抑制作用 (マウス脾細胞、*ex vivo*)²⁹⁾

シクロスポリンを経口投与後摘出したマウス脾臓から分離したリンパ球の培養液に 3H-チミジンを添加し、その取り込み量から IL-2 活性を測定したところ、用量依存的にチミジン取り込み量が減少し、シクロスポリンによる IL-2 産生抑制作用が認められた。



③ヘルパーT細胞に対する選択的抑制作用

1) T細胞、B細胞増殖に及ぼす作用 (マウス脾細胞、*in vitro*)

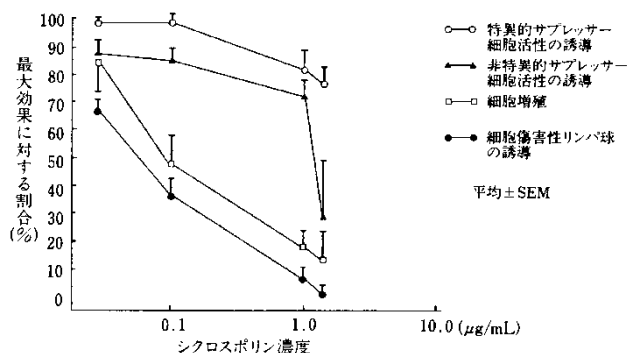
シクロスポリンはアザチオプリンやコルヒチンと異なり、選択的に T 細胞増殖を抑制した。

薬物	濃度 (μg/mL)	T細胞* (抑制%)	B細胞** (抑制%)
シクロスポリン	0.1	83	17
アザチオプリン	0.1	44	39
コルヒチン	0.01	48	57

*T細胞増殖は、正常マウス脾細胞+コンカナバリンA

**B細胞増殖は、ヌードマウス脾細胞+リボポリサッカライドを用いた。

2) ヘルパーT細胞の選択的抑制作用（ヒト一次リンパ球混合培養、*in vitro*）³⁰⁾ 特異的、非特異的サブプレッサー細胞活性化はともに細胞傷害性リンパ球の誘導に比べ、シクロスポリン（0.064、1.0、2.5 μg/mL）存在下でも有意に大きく保たれた（ $p < 0.001$ ）。



3. 移植モデルへの作用 (*in vivo*)

腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、心（ブタ）、心・肺（サル）、肺（イヌ）、脾（イヌ）、小腸移植（イヌ）及び骨髄（ウサギ、ラット）移植モデルにおいて、同種移植片の生着期間または生存日数の延長が認められた。また、骨髄移植における、移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療効果（ラット）が認められた。

移植モデル	動物種	試験方法	投与量・経路・期間	試験結果																	
腎移植	ウサギ ³¹⁾	[同種腎移植] 非投与群(n=23)、自己移植群(n=26)を対照としたシクロスポリン群(n=22)との比較	シクロスポリン 25 mg/kg (i.m.)	生存日数の中央値は、非投与群では9日に対しシクロスポリン群では43日以上を示し、有意な延長が認められた。（ $p < 0.001$ ） また、シクロスポリン投与群と自己移植群の間には有意差は認められなかった。																	
	イヌ ³²⁾	[同種腎移植における用量依存についての検討] 非投与群(n=9)、2 mg/kg群(n=5)、5 mg/kg群(n=4)、10 mg/kg群(n=7)、20 mg/kg群(n=6)	シクロスポリン 2、5、10、20 mg/kg (p.o.)	生存日数の中央値は非投与群の8日に対し、5 mg/kg/日以上投与群ではそれぞれ21日、28日、31日と延長した。また、シクロスポリンの投与を中止すると、全動物が拒絶反応を示した。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>免疫抑制剤</th> <th>生存日数</th> <th>生存日数の中央値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非投与群</td> <td>7~9</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン 2 mg/kg/日</td> <td>7~18</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン 5 mg/kg/日</td> <td>16~30</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン 10 mg/kg/日</td> <td>16~75</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン 20 mg/kg/日</td> <td>24~53</td> <td>31</td> </tr> </tbody> </table>	免疫抑制剤	生存日数	生存日数の中央値	非投与群	7~9	8	シクロスポリン 2 mg/kg/日	7~18	9	シクロスポリン 5 mg/kg/日	16~30	21	シクロスポリン 10 mg/kg/日	16~75	28	シクロスポリン 20 mg/kg/日	24~53
免疫抑制剤	生存日数	生存日数の中央値																			
非投与群	7~9	8																			
シクロスポリン 2 mg/kg/日	7~18	9																			
シクロスポリン 5 mg/kg/日	16~30	21																			
シクロスポリン 10 mg/kg/日	16~75	28																			
シクロスポリン 20 mg/kg/日	24~53	31																			
肝移植	イヌ ³³⁾	[同種肝移植] 非投与群(n=2)及びアザチオプリン群(n=9)を対照としたシクロスポリン群(n=9)との比較	シクロスポリン 20 mg/kg (p.o.) アザチオプリン 4~6 mg/kg (p.o.) いずれも i.v.→p.o.	移植後7日、14日及び21日の時点における肝機能は、薬剤非投与群、アザチオプリン群に比べシクロスポリン群で極めて良好に保たれた。また、初期投与量を維持している間に、組織学的にも生化学的にもシクロスポリン群で拒絶の兆候は認められなかった。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>免疫抑制剤</th> <th>生存日数</th> <th>平均生存日数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非投与群</td> <td>10、12</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン投与群</td> <td>6~125</td> <td>37.7</td> </tr> <tr> <td>アザチオプリン投与群</td> <td>5~45</td> <td>16.9</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">* $p < 0.05$</p>	免疫抑制剤	生存日数	平均生存日数	非投与群	10、12	11	シクロスポリン投与群	6~125	37.7	アザチオプリン投与群	5~45	16.9					
免疫抑制剤	生存日数	平均生存日数																			
非投与群	10、12	11																			
シクロスポリン投与群	6~125	37.7																			
アザチオプリン投与群	5~45	16.9																			

移植モデル	動物種	試験方法	投与量・経路・期間	試験結果																		
心移植	ブタ ³⁴⁾	[同種心移植] 非投与群(n=20)、シクロスポリン0、2、4日間投与群(n=5)、シクロスポリン連続投与群(n=6)、アザチオプリン+メチルプレドニゾロン連続投与群(n=6)、アザチオプリン+カラゲニン+プロメタジン連続投与群(n=5)、シクロホスファミド誘導体(Asta 036.5122)連続投与(n=6)との比較	シクロスポリン 15 mg(i.m.) または 25 mg(i.m.)連続 アザチオプリン 5 mg/kg メチルプレドニゾロン 5 mg/kg シクロホスファミド誘導体 5 mg/kg	シクロスポリンは拒絶反応抑制に最も効果があり、他の群では一貫した免疫抑制作用を示さなかった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>免疫抑制剤</th> <th>生存日数の中央値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非投与</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン15 mg/kg (0、2、4日間)</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン25 mg/kg (連続投与)</td> <td>>68</td> </tr> <tr> <td>アザチオプリン+メチルプレドニゾロン</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>アザチオプリン+カラゲニン+プロメタジン</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>シクロホスファミド誘導体</td> <td>5.5</td> </tr> </tbody> </table>	免疫抑制剤	生存日数の中央値	非投与	6	シクロスポリン15 mg/kg (0、2、4日間)	22	シクロスポリン25 mg/kg (連続投与)	>68	アザチオプリン+メチルプレドニゾロン	6	アザチオプリン+カラゲニン+プロメタジン	6	シクロホスファミド誘導体	5.5				
免疫抑制剤	生存日数の中央値																					
非投与	6																					
シクロスポリン15 mg/kg (0、2、4日間)	22																					
シクロスポリン25 mg/kg (連続投与)	>68																					
アザチオプリン+メチルプレドニゾロン	6																					
アザチオプリン+カラゲニン+プロメタジン	6																					
シクロホスファミド誘導体	5.5																					
心・肺移植	サル ³⁵⁾	[同種心及び心肺移植] ・心移植 非投与群(n=6)、シクロスポリン+アザチオプリン併用群(n=6) ・心・肺移植 シクロスポリン+アザチオプリン併用群(n=3)	アザチオプリン 2 mg/kg (s.c.) +シクロスポリン 25 mg/kg (i.m.) 14日間併用 以降はシクロスポリン25 mg/kg (i.m.)を単剤で隔日投与。	心・肺同時移植の3例中1例は生存日数が144日であったが、他の2例は生存し、生検所見では、心移植に比し心臓の変化が非常に乏しく、拒絶反応に起因する障害は認められなかった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>移植</th> <th>系統</th> <th>免疫抑制剤</th> <th>生存日数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心</td> <td>カクイザル</td> <td>非投与</td> <td>5,6,7,8,21,27</td> </tr> <tr> <td>心</td> <td>カクイザル</td> <td>シクロスポリン+アザチオプリン</td> <td>66*†, 67†, 71†, 122*, 124*, >263</td> </tr> <tr> <td>心・肺</td> <td>アカゲザル</td> <td>シクロスポリン+アザチオプリン</td> <td>144*, >218, >254</td> </tr> </tbody> </table> * : リンパ腫による死亡 † : 拒絶反応による死亡	移植	系統	免疫抑制剤	生存日数	心	カクイザル	非投与	5,6,7,8,21,27	心	カクイザル	シクロスポリン+アザチオプリン	66*†, 67†, 71†, 122*, 124*, >263	心・肺	アカゲザル	シクロスポリン+アザチオプリン	144*, >218, >254		
移植	系統	免疫抑制剤	生存日数																			
心	カクイザル	非投与	5,6,7,8,21,27																			
心	カクイザル	シクロスポリン+アザチオプリン	66*†, 67†, 71†, 122*, 124*, >263																			
心・肺	アカゲザル	シクロスポリン+アザチオプリン	144*, >218, >254																			
肺移植	イヌ ³⁶⁾	[同種肺移植] シクロスポリン単独群(n=6) シクロスポリン+アザチオプリン併用群(n=6)	シクロスポリン 17 mg/kg (p.o.) 50日間 以降は移植後125日まで 7 mg/kgに漸減 アザチオプリン 2 mg/kg (p.o.) 14日間	生存日数の中央値は従来の免疫抑制療法での20日に対し、シクロスポリン単独群で135日、アザチオプリン併用群で194日と延長した。しかし生存期間、拒絶反応の発現時期や程度については両群間で差は認められなかった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>免疫抑制剤</th> <th>生存日数</th> <th>生存日数の中央値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスポリン</td> <td>19~>359</td> <td>135</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン+アザチオプリン</td> <td>>75~>732</td> <td>194</td> </tr> </tbody> </table>	免疫抑制剤	生存日数	生存日数の中央値	シクロスポリン	19~>359	135	シクロスポリン+アザチオプリン	>75~>732	194									
免疫抑制剤	生存日数	生存日数の中央値																				
シクロスポリン	19~>359	135																				
シクロスポリン+アザチオプリン	>75~>732	194																				
膵移植	イヌ ³⁷⁾	[同種膵移植] 膵全摘対照群(n=5) 非投与群(n=5) アザチオプリン+プレドニゾロン併用群(n=7) シクロスポリン18mg/kg群(n=5) シクロスポリン25mg/kg群(n=10)	シクロスポリン 18 mg/kg(p.o.) または 25mg/kg(p.o.) プレドニゾロン 1.5mg/kg(p.o.) アザチオプリン 3 mg/kg	正常血糖値維持日数の中央値は非投与群の4日に対し、18mg/kg以上投与群ではそれぞれ18日、55日と有意な延長が認められた。また、生存日数の中央値は、非投与群の13日に対し18mg/kg投与群で36日と延長し、25mg/kg投与群では85日と有意に延長した。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>免疫抑制剤</th> <th>正常血糖値維持日数の中央値</th> <th>生存日数の中央値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>膵全摘対照群</td> <td><1</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>非投与群</td> <td>4</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>アザチオプリン+プレドニゾロン</td> <td>9</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン18mg/kg</td> <td>18*</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン25mg/kg</td> <td>55**</td> <td>85**</td> </tr> </tbody> </table> *p<0.05、**p<0.01	免疫抑制剤	正常血糖値維持日数の中央値	生存日数の中央値	膵全摘対照群	<1	13	非投与群	4	13	アザチオプリン+プレドニゾロン	9	23	シクロスポリン18mg/kg	18*	36	シクロスポリン25mg/kg	55**	85**
免疫抑制剤	正常血糖値維持日数の中央値	生存日数の中央値																				
膵全摘対照群	<1	13																				
非投与群	4	13																				
アザチオプリン+プレドニゾロン	9	23																				
シクロスポリン18mg/kg	18*	36																				
シクロスポリン25mg/kg	55**	85**																				

移植モデル	動物種	試験方法	投与量・経路・期間	試験結果																								
小腸移植	イヌ ³⁸⁾	[同種小腸移植] 非投与群(n=25) シクロスポリン 25mg/kg/日 筋肉内及び 経口投与群(n=25) シクロスポリン 25mg/kg/日 経口投与 群(n=17)	シクロスポリン 25mg/kg (i.m.) 1ヵ月後 25mg/kg (p.o.) 無期限 または シクロスポリン 25mg/kg (p.o.)	筋肉内及び経口投与群での生存日数は非投与群のイヌに比較して有意に長く、3頭で203、221、432日間生存した。経口投与群と非投与群を比較したところ生存日数の中央値に有意差はなかったが、4週間以上の生存の可能性は経口投与群で有意に高かった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>免疫抑制剤</th> <th>生存日数の平均値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非投与群</td> <td>12.5±4.6</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン筋肉内及び経口投与群</td> <td>103.8±39.4*</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン経口投与群</td> <td>30.4±7.6</td> </tr> </tbody> </table> *p<0.05	免疫抑制剤	生存日数の平均値	非投与群	12.5±4.6	シクロスポリン筋肉内及び経口投与群	103.8±39.4*	シクロスポリン経口投与群	30.4±7.6																
免疫抑制剤	生存日数の平均値																											
非投与群	12.5±4.6																											
シクロスポリン筋肉内及び経口投与群	103.8±39.4*																											
シクロスポリン経口投与群	30.4±7.6																											
骨髄移植	ウサギ	[移植片対宿主反応(GVHR)予防効果] 放射線照射群、 放射線照射後同種移植群、 同種移植シクロスポリン投与群、 自己移植群での比較	シクロスポリン 10 mg/kg (i.m.) 28日間	40日目の生存率は同種移植群の10%に対しシクロスポリン群は44%で、100日以上生存はシクロスポリン群のみに認められた。また、組織学的にGVHRの発症率も、シクロスポリン投与により80%以上から25%未満に減少した。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療群</th> <th>平均生存日数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射線照射群</td> <td>6.8日</td> </tr> <tr> <td>同種移植対照群</td> <td>15日</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン投与群</td> <td>40日</td> </tr> </tbody> </table>	治療群	平均生存日数	放射線照射群	6.8日	同種移植対照群	15日	シクロスポリン投与群	40日																
治療群	平均生存日数																											
放射線照射群	6.8日																											
同種移植対照群	15日																											
シクロスポリン投与群	40日																											
骨髄移植	ラット ³⁹⁾	[移植片対宿主反応(GVHR)治療効果] 骨髄移植後13日目からシクロスポリンを投与し、治療効果を検討	シクロスポリン 10 mg/kg 20 mg/kg 50 mg/kg (p.o.)	シクロスポリンは確立したGVHRを抑制し、生存期間を延長した。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>シクロスポリン経口 (mg/kg)</th> <th>例数</th> <th>投与日数 (移植後)</th> <th>生存日数の中央値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非投与</td> <td>59</td> <td>対照</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>10</td> <td>毎日13-38</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>20*(10)</td> <td>19</td> <td>毎日13-38</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>16</td> <td>毎日13-90</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>18</td> <td>毎日13-38</td> <td>83</td> </tr> </tbody> </table> *13-16日まで20 mg/kg/日で、17日以後は10 mg/kg/日に減じた。	シクロスポリン経口 (mg/kg)	例数	投与日数 (移植後)	生存日数の中央値	非投与	59	対照	31	10	10	毎日13-38	83	20*(10)	19	毎日13-38	70	20	16	毎日13-90	80	50	18	毎日13-38	83
シクロスポリン経口 (mg/kg)	例数	投与日数 (移植後)	生存日数の中央値																									
非投与	59	対照	31																									
10	10	毎日13-38	83																									
20*(10)	19	毎日13-38	70																									
20	16	毎日13-90	80																									
50	18	毎日13-38	83																									

4. 自己免疫疾患における薬理作用

①ベーチェット病；実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）への作用（ラット）⁴⁰⁾
網膜可溶性抗原（S抗原）によって引き起こされるEAUにおいて、シクロスポリン 10 mg/kg 連日投与によりブドウ膜炎は完全に阻止された。

S抗原免疫Lewisラット反応に対するシクロスポリンの抑制作用

シクロスポリン 投与量/日 (mg/kg)	眼の数	病理所見		リンパ球培養刺激物質*1)		抗体価
		ブドウ 膜炎(%)	炎症の 程度*2)	精製蛋白誘導体 (10 µg/mL)	S抗原 (3 µg/mL)	
対照群	22	100	3.3	14.8±4.5	9.6± 2.9	1 : 1,000
0.5	8	100	3.6	19.5±3.2	27.9± 6.3*3)	1 : 2,750
5.0	8	25	2.5	18.2±4.2	48.5±18.6*3)	1 : 1,100
10.0	12	0	0	2.8±0.8	4.7± 1.6	1 : 1,208
40.0*4)	12	0	0	2.0±1.0	9.9± 2.6	1 : 1,830

*1) 刺激指数±S.E.

*2) 各群のブドウ膜炎のある眼のみの平均

*3) 対照群に比してp<0.05

*4) シクロスポリン投与はS抗原免疫7日後に開始。報告されている有糸分裂反応はプールのリンパ節細胞の結果である。Enzyme linked immunoassay による測定は6個体の血清の平均である。

②乾癬；角化細胞への直接作用（乾癬患者皮膚移植ヌードマウス）

対照のマウス（シクロスポリン非投与）では、錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見がみられたが、シクロスポリン（5 または 20 mg/kg、i.p.、1週間）投与群では、乾癬の組織学的特徴を示さなかった。また、蛍光性を有するダンシル化シクロスポリンを用いて組織への分布を検討したところ、表皮角化細胞中にシクロスポリン結合部位の存在が示され、シクロスポリンが直接的に角化細胞に対し作用することが示唆された。

- ③再生不良性貧血；
再生不良性貧血患者骨髄細胞により樹立した T リンパ球クローンは造血前駆細胞の *in vitro* におけるコロニー形成を抑制し、シクロスポリンはこの T リンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。⁴¹⁾
- ④ネフローゼ症候群；抗 GBM 腎炎モデルへの作用（ラット）⁴²⁾
抗糸球体基底膜（抗 GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルにおいて、シクロスポリン（2.5、10、20 mg/kg）を抗血清投与 1 日後より 10 日間経口投与した結果、尿中蛋白排泄、尿中 NAG*活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させた。この作用は白血球サブユニットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。
*NAG：N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ
- ⑤重症筋無力症；重症筋無力症実験モデルへの作用（ラット）⁴³⁾
Torpedo californicus（ゴマフシビレエイ）の発電器官から調製したアセチルコリン受容体（AChR）を免疫して作製した重症筋無力症モデルラットに対し、初回免疫時、免疫応答開始後、及び追加免疫時にシクロスポリンを継続的に腹腔内投与した結果、いずれの場合においても、非投与群と比較して抗 *Torpedo californicus* AChR 抗体（異種タンパク質に対する抗体）及び抗ラット AChR 抗体（自己抗体）の力価は減少した。
- ⑥アトピー性皮膚炎；アトピー性皮膚炎モデルへの作用（マウス）⁴⁴⁾
本剤をアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Nga マウス）に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較すると本剤投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間；該当資料なし
持続時間；該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な 血中濃度

◆移植患者

拒絶反応及びGVHDを抑制するため、また、シクロスポリンの副作用を軽減するために、血中濃度（トラフ値等）を測定し、適切な投与量を決定することが重要である。具体的な治療域は、移植臓器の種類、治療方法（併用薬剤数、種類及び投与量等）、治療時期、患者の状態等で異なる。

◆自己免疫疾患

主に副作用軽減のため、シクロスポリンのトラフ値の測定が重要である。

<参考：各疾患のトラフ値に関する情報>

ベーチェット病 非感染性ぶどう膜炎	開始初期は、200ng/mLを超えないようにし、長期にわたり使用する場合は、症状の経過をみながら150ng/mLを超えないようにすることが望ましい。
乾癬	トラフ値は200 ng/mLを超えないこと。 ⁴⁵⁾
再生不良性貧血	臨床試験を含めた使用経験が少ないことから、確立した指標はないが、目標トラフ値は150～250 ng/mLを目安とする。投与が長期にわたる場合には200 ng/mLを超えないことが望ましい。
ネフローゼ症候群	初期用量から始め、1～2ヵ月間投与して効果が出現しない場合は、トラフ値150ng/mLを超えない範囲で経過観察する。また、6ヵ月以上使用する場合は、100 ng/mL以下にすること。
全身型重症筋無力症	臨床試験を含めた使用経験が少ないことから、確立した指標はないが、目標トラフ値は200 ng/mLを超えないように調節すること。また、維持期においては150ng/mLを超えないこと。 ⁴⁶⁾
アトピー性皮膚炎	トラフ値は200 ng/mLを超えないこと。 ⁴⁷⁾
川崎病	原則として投与3日目の1回目投与直前に血中トラフ値を測定し、60～200ng/mLを目標として投与量を調節することが望ましい。 ¹⁴³⁾

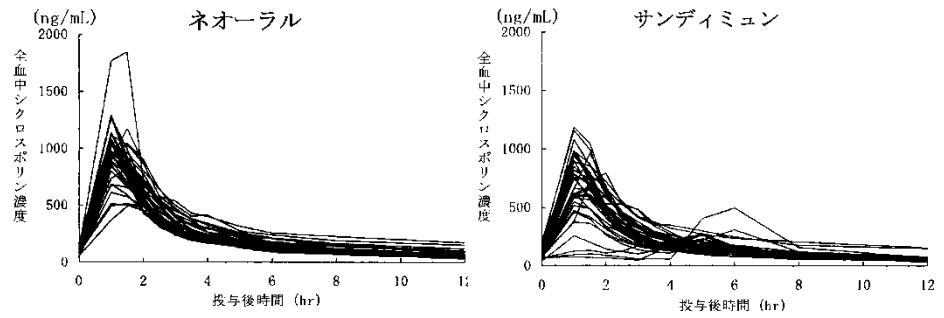
(2) 臨床試験で確認された 血中濃度

1) 安定した腎移植患者における薬物動態

(サンディミュンとのクロスオーバー法による比較試験)⁴⁹⁾

移植後腎機能の安定した18例の腎移植患者にネオーラルカプセルを投与し（平均投与量 90.3 mg）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定した。シクロスポリン濃度の平均推移は、投与1.1時間後に979 ng/mLの最高血中濃度(C_{max})を、投与12時間後に65 ng/mLの最低血中濃度(C_{min})を示した。

ネオーラルとサンディミュンの血中濃度推移及びdose normalizedした薬物動態パラメータを次に示した（ネオーラル投与1～1.5時間後に全血中シクロスポリン濃度が約1,850 ng/mLまで上昇した1例は、感染症の治療に用いた薬剤とシクロスポリンとの薬物相互作用の影響が考えられたが、原因は不明である）。



パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率(%)
AUC _{0-12hr} /Dose (ng·hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
C _{min} /Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
T _{max} (hr)	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

平均値±S.D.

変化率(%)=100×(ネオーラルーサンディミュン)/サンディミュン

(3) 中毒域

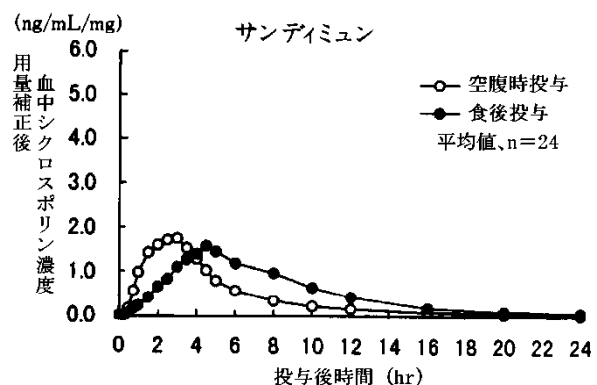
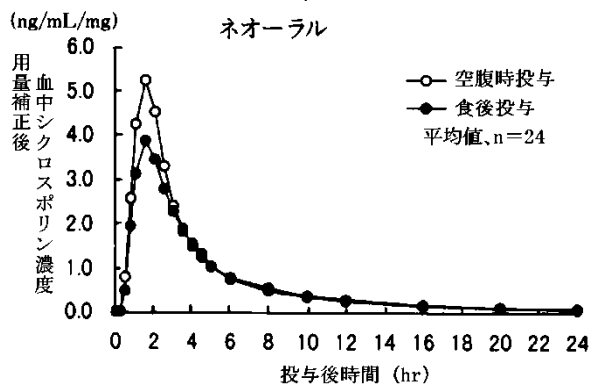
目標血中濃度（トラフ値等）の範囲は、疾患、治療方法（併用薬剤）、治療期間、患者の状態等により異なるが、長期に血中濃度が高い場合、腎機能障害等の発生が高くなることが知られている。

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

◆外国人データ 50)

健康成人男子 24 例に、ネオーラルカプセル 180 mg 及びサンディミュンカプセル 300 mg を空腹時または朝食後（960 kcal：脂肪 54.4 g 含有）単回投与し、全血中シクロスポリン濃度を RIA 法により測定した。サンディミュンでは摂食により AUC_{0-48hr} が約 36%増加し、T_{max} が約 2 倍延長したが、ネオーラルでは AUC_{0-48hr} の平均値は約 15%減少したものの、T_{max} は殆ど変化がなく、サンディミュンに比べて食事の影響が小さいことが認められた。血中濃度の推移及び薬物動態パラメータを下記に示した。



剤形	ネオーラル			サンディミュン		
	空腹時	食後	変化率(%)	空腹時	食後	変化率(%)
AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	3,514±878	2,981±865	-15.2	3,076±1099	4,174±993	35.7
C _{max} (ng/mL)	1,011±192	759±237	-24.9	645±248	653±266	1.2
T _{max} (hr)	1.5±0.4	1.8±0.7	20.0	2.5±0.9	4.8±1.8	92.0
T _{1/2} (hr)	8.5±3.6	7.4±3.1	-12.9	6.9±2.9	8.3±2.8	20.3

平均値±S.D.

変化率(%)=100×(食後－空腹時)/空腹時

◆グレープフルーツジュースと服用した場合、血中濃度が上昇するとの報告がある。（「VIII-7. 相互作用」の項参照）

VII-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

外国人データ：健康成人 24 例に 400 mg を単回投与（平均値±S.D.）

$$\alpha : 0.46 \pm 0.11 \text{ hr}^{-1}$$

$$\beta : 0.083 \pm 0.018 \text{ hr}^{-1}$$

・消失半減期

$$T_{1/2 \alpha} : 1.60 \pm 0.35 \text{ hr}$$

$$T_{1/2 \beta} : 8.78 \pm 2.29 \text{ hr}$$

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

(4) クリアランス

外国人データ：健康成人 24 例に 400 mg を単回投与（平均値±S.D.）

$$60.7 \pm 13.0 \text{ L} \cdot \text{hr}^{-1}$$

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

(5) 分布容積

外国人データ：健康成人 24 例に 400 mg を単回投与（平均値±S.D.）

$$382 \pm 68 \text{ L}$$

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

(6) その他

VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

該当資料なし

(1) 解析方法

(2) パラメータ変動要因

VII-4. 吸収

吸収部位：上部消化管

腸肝循環：腸肝循環の影響をほとんど受けない。⁵³⁾

バイオアベイラビリティ

外国人データ（健康成人 12 例にシクロスポリン 1.5 mg/kg を静注、またはネオオーラル 5 mg/kg を単回投与。血中濃度測定：HPLC 法）⁵¹⁾

絶対的バイオアベイラビリティ：38±10%

VII-5. 分布

参考：雄ラット

³H-シクロスポリンを経口投与した際の組織内分布は下記に示すとおりである。

経口投与後、肝臓、腎臓、副腎、脾臓等において高い濃度を示した。

雄ラットにおける ³H-シクロスポリン 30 mg/kg 経口投与後の組織内分布（F 値）

（n=3）

時間(hr) 組織	2	4	8	24	96
血液	0.060 ± 0.042	0.096 ± 0.032	0.087 ± 0.027	0.074 ± 0.030	0.005 ± 0.001
血漿	0.054 ± 0.039	0.091 ± 0.040	0.068 ± 0.032	0.058 ± 0.035	0.003 ± 0.001
脳	0.003 ± 0.001	0.007 ± 0.002	0.013 ± 0.004	0.006 ± 0.003	0.003 ± 0.001
精巣	0.009 ± 0.007	0.025 ± 0.013	0.031 ± 0.008	0.083 ± 0.049	0.046 ± 0.006
上体	0.014 ± 0.009	0.051 ± 0.030	0.046 ± 0.023	0.127 ± 0.077	0.029 ± 0.004
筋肉	0.042 ± 0.031	0.085 ± 0.048	0.075 ± 0.040	0.074 ± 0.053	0.005 ± 0.001
皮膚	0.037 ± 0.024	0.114 ± 0.055	0.090 ± 0.026	0.213 ± 0.101	0.045 ± 0.004
腎周囲脂肪組織	0.050 ± 0.035	0.231 ± 0.133	0.344 ± 0.220	1.022 ± 0.747	0.062 ± 0.019
心臓	0.155 ± 0.102	0.251 ± 0.101	0.195 ± 0.070	0.208 ± 0.135	0.013 ± 0.003
胸腺	0.043 ± 0.028	0.129 ± 0.066	0.131 ± 0.043	0.401 ± 0.231	0.047 ± 0.004
膵臓	0.233 ± 0.162	0.506 ± 0.245	0.518 ± 0.216	0.394 ± 0.173	0.058 ± 0.014
甲状腺	0.260 ± 0.172	0.562 ± 0.254	0.448 ± 0.149	0.525 ± 0.308	0.045 ± 0.006
骨髄	0.175 ± 0.116	0.448 ± 0.224	0.383 ± 0.122	0.372 ± 0.270	0.035 ± 0.006
リンパ腺	0.081 ± 0.058	0.249 ± 0.122	0.240 ± 0.079	0.425 ± 0.221	0.032 ± 0.007
唾液腺	0.186 ± 0.133	0.455 ± 0.274	0.397 ± 0.164	0.468 ± 0.230	0.046 ± 0.011
脾臓	0.292 ± 0.183	0.550 ± 0.233	0.535 ± 0.182	0.495 ± 0.240	0.028 ± 0.004
副腎	0.338 ± 0.225	0.597 ± 0.253	0.568 ± 0.269	0.580 ± 0.338	0.041 ± 0.008
腎臓	0.351 ± 0.212	0.656 ± 0.268	0.552 ± 0.166	0.519 ± 0.341	0.048 ± 0.006
肺	0.216 ± 0.130	0.379 ± 0.167	0.373 ± 0.116	0.311 ± 0.182	0.021 ± 0.004
肝臓	0.529 ± 0.295	0.963 ± 0.404	0.803 ± 0.226	0.598 ± 0.335	0.074 ± 0.006
胃腸管	*	*	*	*	0.137 ± 0.051

*: 試料なし (平均値±S.D.)

※単位 1 Fは薬物量として 1gにつき血中、組織内で 30 μg に相当する。

[ノバルティス ファーマ社内資料]

(1) 血液-脳関門通過性

通過しにくい。

(脳内毛細血管内皮細胞の P 糖蛋白により能動的に排出される。) ⁵⁴⁾

上記、雄ラット 30 mg/kg 単回経口投与において、血液に比べ脳内濃度は僅かであった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

移行する。

・外国人データ (腎移植患者) ⁵⁵⁾

シクロスポリン 325 mg を分娩 20 時間前に経口投与した後、母体及び新生児の末梢血 (血清) 等のシクロスポリン濃度を RIA 法により測定した結果、以下の濃度が検出された。なお、生後 1 週間では新生児末梢血中のシクロスポリン濃度は検出限界以下であった。

測定検体	測定時間 (シクロスポリン投与後の経過時間)	シクロスポリン濃度
母体末梢血 (血清)	22時間後	55 ng/mL
新生児末梢血 (血清)	48時間後	14 ng/mL
羊水	8時間後	234 ng/mL
臍帯血 (血清)	20時間後	57 ng/mL
胎盤	20時間後	385 ng/mL
母乳	22時間後	16 ng/mL

他にも、ヒトで胎盤を通過することが報告されている ¹³⁹⁾⁻¹⁴¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

移行する。

腎移植患者において、150 mg 投与直前、3、6、9 時間後の母乳中シクロスポリン濃度は 3 時間後に最高値を示し、330~570 ng/mL の範囲で推移した。 ⁵⁶⁾

(4) 髄液への移行性

移行しにくい。

(5) その他の組織への移行性

外国人データ (*in vitro*)⁵²⁾

³H-シクロスポリン(25~500 ng/mL)を用い検討した結果、赤血球中に約50%、白血球中に約15%が取り込まれ、残りは血漿中に認められた。

血中成分へのシクロスポリンの分布 (%)

分 画 ³ H-シクロスポリン濃度(ng/mL)	血漿	白血球		赤血球
		リンパ球	顆粒球	
500	33	4	5	58
250	32	6	5	56
100	35	7	6	53
50	47	5	6	41
25	33	9	12	45

(6) 血漿蛋白結合率

外国人データ (*in vitro*)⁵²⁾

90%以上

³H-シクロスポリン (25~500 ng/mL、*in vitro*) を用い検討した結果、血漿分画中ではリポ蛋白と約65%が結合し、約30%がアルブミン等の他の血漿蛋白と結合していた。

血漿成分へのシクロスポリンの分布 (%)

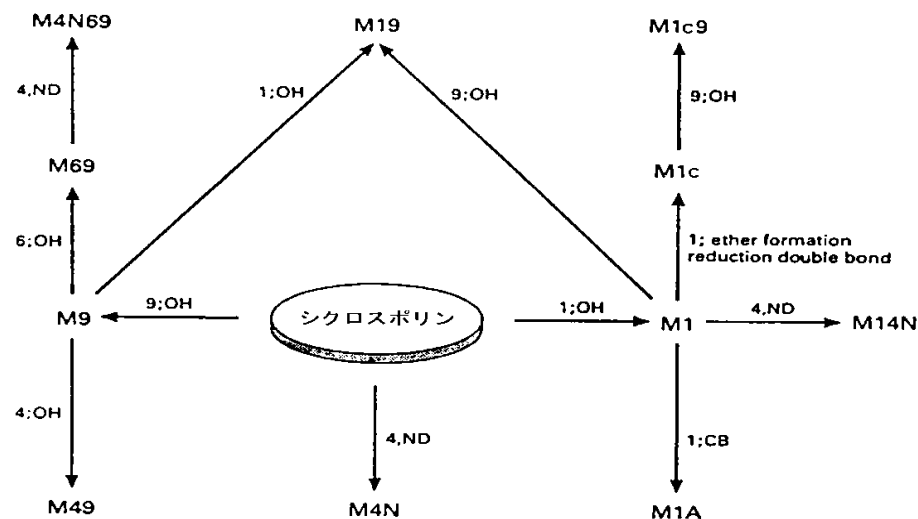
³ H-シクロスポリン濃度 (ng/mL)	500	250	100	50	25
リポ蛋白	71	64	66	64	65
他の血漿蛋白	25	34	31	32	32

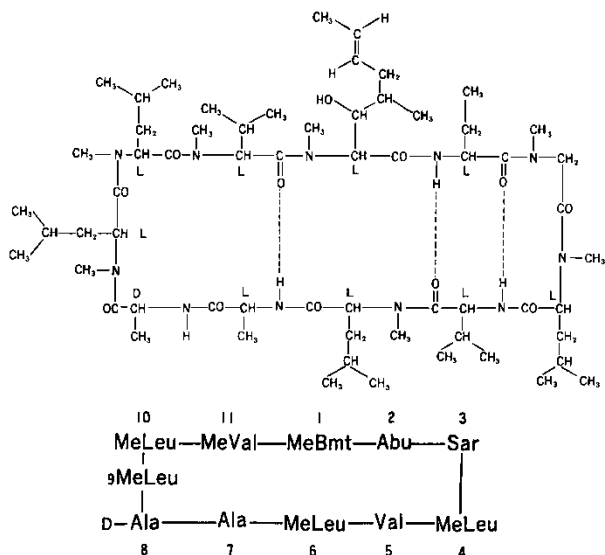
VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主として肝で行われるが、小腸でも代謝される。

代謝経路：主な代謝物は、M1、M9、M4N 等である。





新命名法	酸化部位	旧命名法
M1	1-eta	M17
M1c	1-eta;1-epsilon cyclized	M18
M4N	N-desmethylated in position 4	M21
M9	9-gamma	M1
M19	1-eta,9-gamma	M8
M14N	1-eta,4-N-desmethylated	M25
M49	4-gamma,9-gamma	M10
M4N9	4-N-desmethylated,9-gamma	M13
M69	6-gamma,9-gamma	M16
M1c9	1-eta,1-epsilon cyclized,9-gamma	M26
M4N69	4-N-desmethylated,6-gamma,9-gamma	M9
M1A	1-eta oxidized to an acid	203-218

- (2) 代謝に関する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

チトクローム P-450 3A 系

初回通過効果を受ける。

外国人データ (*in vitro*)⁵⁷⁾

代謝物(M19、M1c9、M4N9、M1、M9、M1c、M4N)の薬理活性を、一次リンパ球刺激試験、二次リンパ球刺激試験及びマイトジェン刺激試験において検討した。二次リンパ球刺激試験において、各々シクロスポリンに対する比は、M1とM9で0.16、0.14であった以外、すべて0.10以下であった。

VII-7. 排泄

主に胆汁を介して糞中へ排泄される。

外国人データ⁵⁹⁾

³H-シクロスポリン 300 mg を経口投与したとき、96 時間後の尿中放射線活性は投与量の6%であった。

このうち、未変化体は0.1%とわずかであり、主要代謝物はM1が1.1%、M1cは0.5%であった。

参考：動物データ (ラット、イヌ)

³H-シクロスポリンを経口投与したとき、96 時間後の糞中排泄率は67.6~76.3%と高く、尿中排泄率は5.0~10.4%と少なかった。

³H-シクロスポリン投与後の尿中、糞中への排泄率

投与経路	動物種	投与量 (mg/kg)	尿		糞		総排泄率 (%)
			排泄率(%)	時間	排泄率(%)	時間	
経口	ラット	10	5.0	96	67.6	96	72.6
	ラット	30	6.9	96	76.3	96	83.2
	イヌ	10	10.4	96	75.5	96	86.5

[ノバルティス ファーマ社内資料]

外国人データ

³H-シクロスポリン 300 mg を経口投与したとき、尿中放射線活性は、24 時間までにその76%が排泄された。(96 時間値を100%とした場合)

[ノバルティス ファーマ社内資料]

VII-8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII-9. 透析等による除去率

腹膜透析：一部灌流液中に移行するが血中濃度の 10%以下で、臨床上では除去量はほとんど無視できる程度であったとの報告がある。⁶⁰⁾

血液透析：ほとんど除去されない。

・外国人データ⁶¹⁾

肝移植患者 4 例にシクロスポリン 100~200 mg を 1 日 3 回投与したところ、透析後のシクロスポリンの血中クリアランスに有意な相違はみられなかった。

また、透析によって除去されたのは投与量の 1%以下であった。

直接血液灌流：該当資料なし

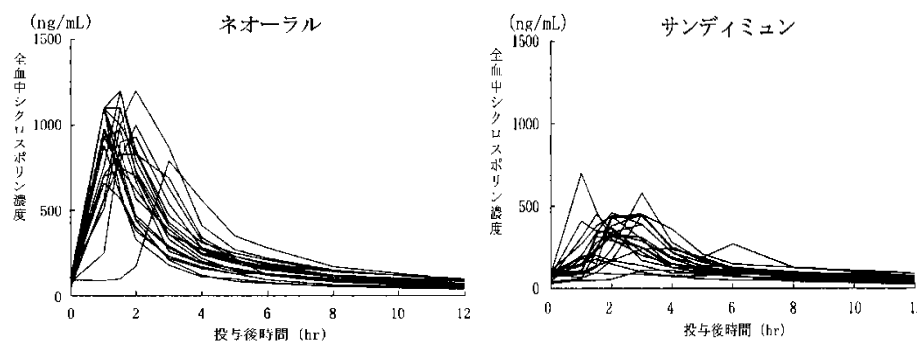
VII-10. 特定の背景を有する患者

1) サンディミュンに吸収不良を示す腎移植患者における薬物動態²⁴⁾

(サンディミュンとのクロスオーバー法による比較試験)

サンディミュンの血中濃度は個体差が大きく、吸収不良例が報告されている。サンディミュン吸収不良と判断された腎移植患者 20 例にネオーラルカプセルを投与し、全血中シクロスポリン濃度を RIA 法により測定した結果、サンディミュンでみられた低い血中濃度推移や二峰性等、吸収不良によると思われる現象が改善し、AUC_{0-12hr} 及び C_{max} の平均値は各々サンディミュンに比べ約 1.9 倍及び 2.7 倍に増加した。また、トラフ値と AUC の相関性はネオーラル投与により改善した。

※吸収不良例：dose normalized AUC_{1-5hr} が 10 ng·hr/mL/mg 以下を参考基準値として症例検討会で判定



パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率(%)
AUC _{0-12hr} /Dose (ng·hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
C _{min} /Dose (ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
T _{max} (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

平均値±S.D.

変化率(%)=100×(ネオーラルーサンディミュン) / サンディミュン

2) 肝移植患者（胆汁酸の影響）

外国人データ

T字管挿入を施した肝移植患者5例に、T字管開放（胆汁供給なし）またはT字管閉鎖（胆汁供給あり）の条件下でネオーラルカプセルまたはサンディミュンカプセル300 mgを投与し、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定した。サンディミュンでは胆汁供給により、AUC_{0-12hr}、C_{max}の平均値が各々約4倍増加した。

一方、ネオーラルでは胆汁供給によるAUC_{0-12hr}、C_{max}の平均値は各々約1.2倍、約0.9倍の変動を示し、サンディミュンに比べ胆汁酸による吸収の影響が少ないことが認められた。

パラメータ	ネオーラル (n=2)			サンディミュン (n=3)		
	胆汁供給なし*	胆汁供給あり**	変化率 (%)	胆汁供給なし*	胆汁供給あり**	変化率 (%)
AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	3,183±690	3,735±2,223	17.3	297±108	1,195±730	302.2
C _{max} (ng/mL)	623±14.5	533±252	-14.5	63.1±39.8	240±198	281.1
T _{max} (hr)	3.30±0.42	2.13±0.07	-35.5	3.05±0.05	3.33±1.53	9.2

平均値±S.D.

* : T字管開放 ** : T字管閉鎖

変化率(%)=100×(胆汁供給あり-胆汁供給なし) / 胆汁供給なし

[ノバルティス ファーマ社内資料]

VII-11. その他

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。[9.7.1 参照]
- 1.3 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、C_{max}）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるため、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。[7.1、8.2、16.1.1、16.1.2 参照]

（解説）

- 1.1 臓器移植は移植後の管理が重要であり、生命にかかわる問題を生じることがある。従って、免疫抑制療法に関する専門的な知識と移植患者の管理に十分な経験を持つ医師のもとで行われる必要がある。
- 1.2 アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ重症の患者を対象とするため、適格な患者選択が可能で十分な経過観察を行い得るアトピー性皮膚炎の治療に精通した医師のもとで行われることが必要であり、また、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始する必要があることから、警告の項を設定した。
- 1.3 ネオーラルはサンディミュンと同一成分を有する薬剤であるが、製剤学的に改良されているためバイオアベイラビリティが向上している。このため、サンディミュンからネオーラルに切り換える場合、サンディミュンの吸収が不良であった患者ではシクロスポリンの血中濃度（AUC、C_{max}）が上昇し、副作用が発現するおそれがあるため、十分な注意が必要である。また、サンディミュンで良好に維持されている場合、ネオーラルへの切り換えにより何らかの問題が発生する可能性は否定できないため、切り換えにあたっては特に注意が必要なことから、警告の項を設定した。
特にサンディミュンの「用法及び用量」を超えた量で維持している患者は吸収不良状態である可能性があり、ネオーラルへの切り換えにより吸収不良状態が改善され、血中濃度が著しく上昇するおそれがある。このため、高用量のサンディミュンを使用している患者にネオーラルの切り換えを行う場合には、ネオーラルの投与量がサンディミュンの投与量を上回らないよう注意が必要である。
一方、ネオーラルからサンディミュンに切り換える場合は、血中濃度が低下して用量不足になるおそれがあり、特に移植患者では拒絶反応が発現する可能性があるため、やむを得ない場合を除いて避けるよう注意を喚起した。

VIII-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 タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、グラゾプレビル、ペマフィブラートを投与中の患者[10.1 参照]
- 2.3 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者[9.2、9.3、10.2 参照]
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと[10.1 参照]

（解説）

- 2.1. サンディミュン投与による皮疹、発疹等の過敏症状の報告があり、このような既往のある患者にネオーラルを投与した場合、再び症状が発現する可能性がある。

2.2 タクロリムス：シクロスポリンとタクロリムスは共に薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4(CYP3A4)により代謝されるため、競合拮抗により相互に血中濃度が上昇する可能性がある。また、タクロリムスにはシクロスポリンと類似の副作用が報告されているため、併用により副作用が増強される可能性がある。

ピタバスタチン、ロスバスタチン：シクロスポリンとピタバスタチン、ロスバスタチンとの併用によりこれらの薬剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるため、併用によりピタバスタチン、ロスバスタチンの副作用発現頻度が増加したり、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現する可能性がある。

ボセンタン：シクロスポリンとボセンタンとの併用によりボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があるため、併用によりボセンタンの副作用発現頻度が増加する可能性がある。また、両剤の併用によりシクロスポリンの血中濃度が約 50%低下したとの報告がある。

アリスキレン：シクロスポリンとアリスキレンとの併用によりアリスキレンの Cmax が約 2.5 倍、AUC が約 5 倍上昇したとの報告がある。

グラゾプレビル：シクロスポリンの有機アニオントランスポーター阻害により、グラゾプレビルの肝取込みが抑制され、グラゾプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。

ペマフィブラート：シクロスポリンの有機アニオントランスポーター及び薬物代謝酵素チトクローム P450 3A(CYP3A)阻害により、ペマフィブラートの血中濃度が上昇すると考えられる。

2.3.機序は不明であるが、コルヒチンとの併用により本剤の血中濃度が上昇することがあり、また、本剤の P 糖蛋白阻害作用によりコルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがある。

2.4 VIII-7.相互作用 (1) 併用禁忌とその理由 の項参照

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定すること。[7.2 参照]
- 8.2 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）が生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは原則として行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。[1.3、16.1.1、16.1.2 参照]
- 8.3 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しており、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため、本剤とサンディミュンを同時に用いることは避けること。[16.1.1、16.1.2 参照]
- 8.4 腎・肝・膵機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST、ALT、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1、11.1.2、11.1.7 参照]
- 8.5 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[11.1.4 参照]
- 8.6 他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。[10.2、11.1.11 参照]
- 8.7 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に行うこと。
- 8.8 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、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。[11.1.3 参照]
- 8.9 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
- 〈ベーチェット病〉
- 8.10 神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。[9.1.7、11.1.12 参照]
- 〈ネフローゼ症候群〉
- 8.11 特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN 等）の変動に注意すること。
- 〈アトピー性皮膚炎〉
- 8.12 リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。
- 8.13 活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。

（解説）

- 8.1 シクロスポリンの血中濃度は患者の病態や食事の内容、併用薬の有無等の要因で変動し、また患者による個人差も見られることから、副作用、拒絶反応の発現を予防するためにシクロスポリンのトラフ値を測定し、投与量を調節する必要がある。

- 8.2 ネオオーラルとサンディミュン[®]は生物学的に同等ではないため、ネオオーラルからサンディミュン[®]へ切り換える場合、血中濃度が低下して用量不足になるおそれがある。特に、移植患者では血中濃度の低下により拒絶反応が発現する可能性があるため、ネオオーラルからサンディミュン[®]への切り換えは避けるべきである。しかし、やむを得ず切り換えが必要となった場合は、切り換え前後に血中濃度測定を頻回に行い、患者の状態を十分に観察し投与量を調節すること。（「VIII-1. 警告内容とその理由」の項参照）
- 8.3 ネオオーラルとサンディミュン[®]は生物学的に同等ではなく、シクロスポリン含有量が同じ製剤でも血中濃度が異なる可能性がある。シクロスポリンの維持量の一部をネオオーラルまたはサンディミュン[®]に換えて投与した場合、血中濃度が上昇または低下する可能性があり、副作用や拒絶反応の発現などの問題を生じる可能性があるため注意を喚起した。
- 8.4 シクロスポリンの投与により、腎・肝・膵機能障害等の重大な副作用の発現が知られている。このため、ネオオーラルの投与にあたっては頻回に臨床検査を実施し、患者の状態を十分に観察した上で異常が認められた場合には、ネオオーラルの減量または投与の中止など適切な処置を行うこと。（「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.5 シクロスポリンによる免疫抑制下では細菌またはウイルス等に感染しやすく、肺炎あるいは敗血症等の重篤な感染症を発現するおそれがある。また、既に感染症に罹患している場合、その症状をさらに悪化させる可能性があるため注意を喚起した。（「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.6 他の免疫抑制剤と併用した場合、過度の免疫抑制により重篤な感染症が発現したり、EBウイルス等の腫瘍ウイルスに感染し、リンパ腫が発生する可能性がある。このため、免疫抑制剤の多剤併用には十分な注意が必要である。（「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.7 腎移植におけるシクロスポリンの多施設共同研究報告では、副腎皮質ホルモン剤の投与量は対照群に比べ、シクロスポリン併用群で半減しており、感染症も含めた副作用の発現頻度を比較すると同程度か、シクロスポリン併用群の方がやや低い傾向がみられた。しかし、副腎皮質ホルモン剤の副作用は依然見られる可能性があるため、引き続き観察する必要がある。^{62),63)}
- 8.8 本剤の投与により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発現することがある。その要因の一つとして血圧上昇が考えられているので、定期的に血圧測定を行い、異常が見られた場合には、降圧剤投与など適切な処置を行う必要があるため、注意を喚起した。（「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.9 本剤の投与により中枢神経系障害が発現することがあるが、その要因の一つとして低マグネシウム血症が考えられている。特に移植直後はマグネシウムの変動に留意し、また、低マグネシウム血症がみられた場合にはマグネシウムを補給するなどの適切な処置を行う必要があるため、注意を喚起した。（「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.10 ベーチェット病において、サンディミュン[®]を投与した際に神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発または悪化したとの報告があることから、ネオオーラルにおいても同様に注意を喚起した。（「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

- 8.11 ネフローゼ症候群の自然経過として腎機能の悪化があり、また、シクロスポリンによる副作用として腎障害が認められている。従って、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN 等）の変動に注意し、慎重にモニタリングすることが必要である。
- 8.12 アトピー性皮膚炎患者においては、表皮バリア機能の異常等から易感染状態となり、リンパ節腫脹を伴うことがあるが通常は自然に消失するか疾患の改善により消失するが、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、生検を実施して悪性リンパ腫の除外診断を行う必要があるため、注意を喚起した。
- 8.13 アトピー性皮膚炎患者においては、表皮バリア機能の異常等から皮膚感染症として単純ヘルペス感染によるカポジ水痘様発疹や黄色ブドウ球菌による伝染性膿痂疹等を合併することが多く、またそれらはアトピー性皮膚炎の悪化因子にもなっているため、本剤投与中にこれらの感染症が認められた場合には治療を行う必要があるため、注意を喚起した。

VIII-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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵機能障害のある患者

膵機能が悪化するおそれがある。

9.1.2 高血圧症の患者

血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。

9.1.3 感染症のある患者

免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。

9.1.4 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者

免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。

9.1.5 PUVA 療法を含む紫外線療法中の患者

[10.2 参照]

9.1.6 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。

9.1.7 神経ベーチェット病の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[8.10 参照]

(解説)

9.1.1～9.1.3

「重要な基本的注意」及び「副作用」の項に記載がある事項で、該当する患者には副作用発現の防止のために慎重に投与する必要があることから、本項にも記載し注意を喚起した。

9.1.4 悪性腫瘍またはその既往歴のある患者にネオオラルを投与する場合、患者の免疫監視機構が低下し、悪性腫瘍が進行または再発する恐れがあるため、該当する患者には慎重に投与する必要がある。

9.1.5 「相互作用」の項に記載がある事項で、該当する患者には副作用発現の防止のために慎重に投与する必要があることから、本項にも記載し注意を喚起した。

9.1.6 免疫抑制剤が投与されたB型肝炎ウイルス(HBV)キャリアの患者において、HBV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。一方で、HBs抗原陰性の患者において免疫抑制剤投与後にHBVの再活性化による肝炎を発症したとの報告もある、これらのことは、免疫抑制剤投与によりHBVが再活性化しB型肝炎を発症したものと考えられている。また、C型肝炎ウイルス(HCV)キャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎が悪化した症例が報告されている。このため、肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、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、肝炎の発症・悪化に対する注意を喚起した。

(「VIII-8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

9.1.7 神経ベーチェット病患者において、サンディミュンを投与した際に神経ベーチェット病症状が悪化したとの報告があるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないよう、注意を喚起した。

(「VIII-8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能が悪化するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2 参照]

(解説)

「重要な基本的注意」及び「副作用」の項に記載がある事項で、該当する患者には副作用発現の防止のために慎重に投与する必要があることから、本項にも記載し注意を喚起した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2 参照]

(解説)

「重要な基本的注意」及び「副作用」の項に記載がある事項で、該当する患者には副作用発現の防止のために慎重に投与する必要があることから、本項にも記載し注意を喚起した。

(4) 生殖能を有する者

該当しない

(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（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている¹⁻⁴⁾。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）の報告がある⁵⁾。

(解説)

シクロスポリンは、動物（ラット）の生殖発生毒性試験において、15 mg/kg 投与で難産、周産期の胎児の死亡増加、25 mg/kg 投与で奇形（心室中隔欠損）が報告されている。（「IX-2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照）なお、妊娠における十分な比較試験は実施されていないが、腎移植患者等で妊娠・出産を希望する患者で、シクロスポリン製剤を投与した報告がある。

<報告事例>

海外において、サンディミュンまたはネオーラルを投与した腎移植患者 405 件の妊娠調査において、304 件（75%）が生児出産で奇形はみられていないが、低体重児、未熟児の出産率が高く、特に腎機能低下例では母体の移植片拒絶の危険が高いことが報告されている。¹²⁸⁾

海外において、シクロスポリン服用中の心移植患者が妊娠中に胎児の血液からシクロスポリンを検出したこと^{138),140)}、シクロスポリン服用中の腎移植患者が妊娠中にシクロスポリンの胎盤通過を確認したこと¹³⁹⁾、シクロスポリン服用中の腎移植患者の母体と胎児の組織で同程度のシクロスポリン濃度を検出したことが報告されている¹⁴¹⁾。また、全臓器移植後妊娠登録機関（NTPR : National Transplantation Pregnancy Registry）から、各臓器移植後（腎臓、脾臓、肝臓、心臓）にシクロスポリンを含む複数の免疫抑制剤での治療を受けていた妊婦 2368 例（2453 児）において、早産および低出生体重、先天奇形が報告されている¹⁴²⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある。

(解説)

シクロスポリンは乳汁中に移行することが報告されており、新生児に授乳した場合、免疫抑制による合併症や腎毒性等の発生の危険が報告されている。（「VII-5(3). 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による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。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない。[1.2 参照]

川崎病の急性期患者のうち低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児へは本剤投与による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、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児に対する臨床試験は実施していない。なお、他の適応疾患については、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

9.7.2 一般に小児での多毛の発現率(10~18%)は成人(2~6%)に比べ高い傾向がある。

9.7.3 小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意すること。一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度(35%前後)であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果(サンディミュン内用液及びカプセルでの成績)では成人(18~32%)に比べ小児(26~41%)で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛(10~18%)、ALP上昇(7%前後)の発現が成人(多毛:2~3%、ALP上昇:1%前後)に比べ高かった。

(解説)

- (1) 小児等のアトピー性皮膚炎において、その多くは重症の場合でも成長に伴って軽快、治癒する可能性があると考えられていることから、小児以下の年齢のアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児等への用法・用量及び安全性は確立していないため、注意を喚起した。また、その他の適応疾患については、シクロスポリン製剤の臨床試験および使用成績調査において、低出生体重児、新生児又は乳児に対する使用例は少なく評価するには十分でないため、安全性は確立していない。従って、投与する際には慎重に検討し、投与後は患者の状態を十分に観察する必要がある。また、CsA-004試験では川崎病の急性期患者のうち低出生体重児は投与経験が少なく、新生児又は4ヵ月未満の乳児は対象患者から除外されていたことから、これらの患者に対する有効性及び安全性は確立していないため、注意を喚起した。
- (2) サンディミュンのネフローゼ症候群における臨床試験及びその他の適応症における市販後調査の結果、小児の多毛発現率が成人に比べ高いことが認められた。
- (3) サンディミュンの臨床試験及び市販後調査の結果では、小児と成人の副作用発現率は同程度であったが、ネフローゼ症候群における臨床試験の結果では、小児では成人に比べ副作用の発現率が高かった。従って、小児ネフローゼ症候群の患者に投与する場合には、多毛、ALP上昇等の副作用の発現に注意が必要である。

(8) 高齢者

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。

(解説)

高齢者は一般に腎機能、肝機能及び免疫機能等の生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

VIII-7. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、また、CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害作用を有する。本剤は P 糖蛋白の基質であるため、P 糖蛋白阻害剤又は誘導剤により、本剤の血中濃度が変化する可能性がある。したがって、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。⁶⁴⁾

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風疹ワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等) [2.4参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス (外用剤を除く) ⁶⁵⁾ (プログラフィ、グラセプター) [2.2参照]	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン ⁶⁶⁾ (リバロ) ロスバスタチン ⁶⁷⁾ (クレストール) [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度 (ピタバスタチン: C _{max} 6.6倍、AUC 4.6倍、ロスバスタチン: C _{max} 10.6倍、AUC 7.1倍) が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇する。
ボセンタン ⁶⁸⁾ (トラクリア) [2.2参照]	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン ⁶⁹⁾ (ラジレス) [2.2参照]	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのC _{max} が約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。
グラゾプレビル (グラジナ) [2.2参照]	グラゾプレビルの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。
ペマフィブラート (パルモディア) [2.2参照]	ペマフィブラートの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター及びCYP3A阻害により、ペマフィブラートの血中濃度が上昇すると考えられる。

生ワクチン：シクロスポリンの免疫抑制作用により、ワクチン株の異常増殖または毒性の復帰が起こり、発症する可能性が考えられる。このことから、生ワクチンを接種する際は、本剤の投与との間隔を十分にあけること。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、生ワクチン接種による感染症の発症リスクと本剤投与による治療上の有益性を慎重に判断すること。

タクロリムス：両薬剤とも、薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4(CYP3A4)により代謝されるため、競合的に拮抗し、シクロスポリン及びタクロリムスの血中濃度が上昇することが報告されている。また、両薬剤はカルシニューリンインヒビターとして類似の薬理作用を有するため、類似の副作用が報告されており、副作用が増強される可能性も示唆されている。

ピタバスタチン、ロスバスタチン：機序は明確ではないが、シクロスポリンが薬物トランスポーターである OATP2 を阻害することにより、これらの薬剤の肝細胞内への取り込みが抑制されることが示唆されている。

ボセンタン：両薬剤とも、薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4(CYP3A4)系により代謝されるため、ボセンタンの血中濃度が上昇することが報告されている。この他に、シクロスポリンが輸送蛋白質（薬物トランスポーター）を阻害することにより、ボセンタンの肝細胞内への取り込みが抑制されることも推測されている。また、ボセンタンは CYP3A4 を誘導するため、シクロスポリンの代謝が阻害されて血中濃度が低下することが報告されている。

アリスキレン：シクロスポリンが薬物トランスポーターである P 糖蛋白を阻害することにより、アリスキレンの腸管内への排泄が阻害されると考えられる。

グラゾプレビル：シクロスポリンの有機アニオントランスポーター阻害により、グラゾプレビルの肝取込みが抑制され、グラゾプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。

ペマフィブラート：シクロスポリンの有機アニオントランスポーター及び薬物代謝酵素チトクローム P450 3A(CYP3A)阻害により、ペマフィブラートの血中濃度が上昇すると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

◆免疫抑制作用により相互作用を生じる薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA療法 ⁷⁰⁾ を含む紫外線療法 [9.1.5参照]	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)製剤等 [8.6参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	共に免疫抑制作用を有するため。
不活化ワクチン ⁷¹⁾ 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。

免疫抑制剤：免疫抑制剤の多剤併用は、過剰の免疫抑制により重篤な感染症が発現する可能性がある。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

◆シクロスポリンの腎障害を増強する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスカルネット ⁷²⁾ アムホテリシンB ⁷³⁾ アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン ⁷⁴⁾ トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム ⁷⁵⁾ シプロフロキサシン ⁷⁶⁾ バンコマイシン ⁷⁷⁾ ガンシクロビル ⁷⁸⁾ フィブラート系薬剤 ベザフィブラート ⁷⁹⁾ フェノフィブラート ⁸⁰⁾ 等 メルファラン注射剤 ⁸¹⁾	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。 機序は不明である。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン ^{82), 83)} 等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

シクロスポリンの副作用として腎障害がよく知られており（「VIII-8. 副作用」の項参照）、腎障害を発現する他の薬剤との併用により腎障害が発現しやすいまたは重症化することがある。

◆シクロスポリンの血中濃度が上昇する薬剤・食品

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン ⁸⁴⁾ カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ⁸⁵⁾ ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ⁸⁶⁾ ジョサマイシン等 クロラムフェニコール ⁸⁸⁾ アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール ⁸⁹⁾ イトラコナゾール等 ノルフロキサシン ⁹⁰⁾ HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ⁹¹⁾ 等 コビシスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ⁹²⁾ ダナゾール ⁹³⁾ ブロモクリプチン アロプリノール ⁹⁴⁾ フルボキサミン ⁹⁵⁾ イマチニブ ダサチニブ スチリペントール	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
カルベジロール ⁹⁹⁾		カルベジロールのP糖蛋白阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
メトクロプラミド ⁹⁷⁾		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド ⁹⁸⁾ ヒドロキシクロロキン メトロニダゾール		機序は不明である。
グレープフルーツ ジュース ⁵¹⁾	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。

主な相互作用の機序として、シクロスポリンは薬物代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)により代謝されるため、本酵素を阻害する薬剤や食品と併用した場合、シクロスポリンの代謝が阻害され血中濃度が上昇することがある。

◆シクロスポリンまたは併用薬の血中濃度が上昇する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン剤 ¹⁰⁰⁾ , 101)	高用量メチルプレドニゾンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル ¹⁰²⁾ パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
レテルモビル		レテルモビルのCYP3A阻害により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤の有機アニオントランスポーター阻害によりレテルモビルの血中濃度が上昇する可能性がある。
エゼチミブ ¹⁰³⁾		機序は不明である。
コルヒチン ^{104, 105)} [2.3、9.2、9.3参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。

シクロスポリン及び併用薬が薬物代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)により代謝されるため、相互に代謝が阻害され、シクロスポリンまたは併用薬の血中濃度が上昇することがある。
また、シクロスポリンがP糖蛋白を阻害することにより、併用薬の血中濃度が上昇することがある。

◆シクロスポリンの血中濃度が低下する薬剤・食品

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン ¹⁰⁶⁾ チクロピジン ¹⁰⁷⁾ 抗てんかん剤 フェノバルビタール ¹⁰⁸⁾ フェニトイン ¹⁰⁹⁾ カルバマゼピン ¹¹⁰⁾ モダフィニル ¹¹¹⁾ デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
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 ¹¹²⁾	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。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
オクトレオチド ¹¹³⁾ ランレオチド パシレオチド プロブコール ¹¹⁴⁾	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
テルビナフィン ¹¹⁵⁾		機序は不明である。

シクロスポリンは薬物代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)により代謝されるため、本酵素を誘導する薬剤や食品と併用した場合、シクロスポリンの代謝が促進され血中濃度が低下することがある。なお、オクトレオチド及びプロブコールは、脂溶性物質であるシクロスポリンの消化管上部からの吸収を阻害するため、血中濃度を低下させることが報告されている。また、テルビナフィンとの相互作用の機序は明確ではないが、シクロスポリンの血中濃度を低下させることが報告されている。

◆シクロスポリンの血中濃度が変動する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラビリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化がおこることがある。

シクロスポリンは薬物代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)により代謝されるため、本酵素を誘導する薬剤と併用した場合、シクロスポリンの血中濃度が変動する可能性がある。

◆併用薬の血中濃度が上昇または低下する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トルバプタン チカグレロル レンバチニブ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	P糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレカプレビル・ピブレンタスビル	これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター、P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害により、これらの薬剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
レパグリニド ¹¹⁶⁾	レパグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レパグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。
カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST及びALTの増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによって考えられる。
ジゴキシシン ^{83),117)}	ジゴキシシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンブリセンタン ¹¹⁸⁾	本剤との併用によりアンブリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
ブロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
シロリムス ⁸⁷⁾	シロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、シロリムスの減量を考慮するとともに、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。	代謝酵素の競合により、シロリムスの代謝が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エベロリムス ¹¹⁹⁾	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
サクビトリルバルサルタン	サクビトリルの活性代謝物 (Sacubitrilat) 又はバルサルタンの曝露量が増加し、サクビトリルバルサルタンの副作用が増強するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により Sacubitrilat 又はバルサルタンの血中濃度が上昇すると考えられる。
レムデシビル	レムデシビル及び中間代謝物 (GS-704277) の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害によりレムデシビル及び中間代謝物 (GS-704277) の血中濃度が上昇すると考えられる。
ミコフェノール酸モフェチル ¹²⁰⁾	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
アメナメビル	アメナメビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
リファキシミン	リファキシミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白、CYP3A4、有機アニオントランスポーター阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある。
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告 ¹³⁷⁾ 及び高値を示したとの報告 ¹³⁵⁾ がある。	機序は不明である。

ジゴキシン：ジゴキシンはP糖蛋白を介した尿細管分泌により腎臓から排泄されるが、シクロスポリンはこの分泌過程を阻害するため、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。

◆その他

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA還元酵素阻害剤 ¹²¹⁾ シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ニフェジピン ¹²²⁾	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 ¹²³⁾ スピロラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ⁸³⁾ ACE阻害剤 ⁸³⁾ アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 ⁸³⁾ β-遮断剤 ⁸³⁾ ヘパリン ⁸³⁾ サクビト rilバルサルタン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 ¹²⁴⁾ チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
外用活性型ビタミンD ₃ 製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD ₃ による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。

HMG-CoA還元酵素阻害剤：機序は明確でないが、シクロスポリンとの併用によりHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇することが関与すると考えられている。

ニフェジピン：機序は明確でないが、両薬剤は各々歯肉肥厚を生じるとの報告があり、併用によりその発生リスクが増大されると報告されている。
なお、予防法として歯垢の定期的除去が有効と報告されている。

Ⅷ-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

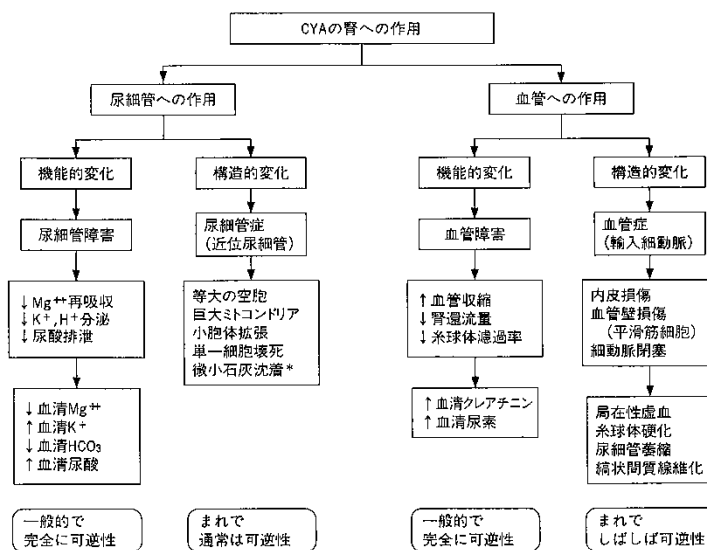
11.1.1 腎障害 (5%以上)

腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。また、器質的な腎障害(尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等)があらわれることがある。移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤[10.1、10.2 参照]との併用により起こりやすい。なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。[8.4 参照]

(解説)

腎障害、特にクレアチニン値上昇、BUN 上昇はシクロスポリンで比較的高頻度に見られる副作用である。

シクロスポリンによる腎障害の機序は、主に輸入動脈の収縮による腎血流量低下、糸球体ろ過量の低下によると考えられている。また、シクロスポリンによる腎障害の病変部位は主に尿細管と血管で、それぞれが形態学的な変化の有無により機能性腎障害と器質性腎障害に分類される。(125),126)



(* : 遠位尿管を示す)

シクロスポリン腎障害の概念図

シクロスポリンによる腎障害の多くは機能性腎障害、器質性尿管障害で、減量または休薬する等の処置により改善する。器質性血管間質障害のようなしばしば不可逆的な腎障害も知られているが、通常、機能性腎障害に引き続いて起こるため、早期に上記の処置を行うことが重要である。

なお、腎移植後の患者ではクレアチニン値、BUN の上昇が拒絶反応によるものか、シクロスポリンによる腎障害かを十分に検討すること。

11.1.2 肝障害、肝不全（1%～5%未満）

肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST、ALT、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

(解説)

肝障害はシクロスポリンを高用量で投与した患者に多く報告されており、高ビリルビン血症やAST、ALT、ALP、LDHの上昇等がみられている。

シクロスポリンによる肝障害の機序は十分に解明されていないが、動物実験においては、大量投与で胆汁うっ滞がみられており、このことが肝障害の一因と考えられている。¹²⁷⁾

通常、シクロスポリンの減量または中止により改善するが、特に移植後では過度の免疫抑制による感染性の肝障害（ウイルス性肝炎等）の可能性もあり、十分な注意が必要である。

11.1.3 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（1%未満）

全身痙攣、意識障害、失明当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、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。[8.8 参照]

(解説)

特に骨髄移植、肝移植の患者にみられ、血中濃度が高いときに多いとの報告もあるが、治療域の血中濃度での発現も報告されている。

シクロスポリンは通常、血液脳関門を通過しにくいとされているが、肝障害、高血圧、発熱、感染等により血液脳関門が障害を受けた場合、中枢に移行し、中枢神経系障害が発現し易くなると考えられる。また、移植患者における化学療法や放射線療法、GVHDの発症や、シクロスポリンの脳汲み出し機構であるP糖蛋白が阻害されることによっても通過すると考えられる。さらに、低マグネシウム血症、低コレステロール血症に伴う症状の発現や、ベーチェット病における神経ベーチェット病症状の誘発または悪化も報告されている。

通常、中枢神経系障害はシクロスポリンの減量または中止により回復するが、重篤なものでは脳症が報告されており、中には遷延する症例や死亡例も報告されている。

従って、シクロスポリンによる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疑われる場合は、画像診断を行うとともに症状の重篤度によりシクロスポリンを減量または中止し、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。

また、低マグネシウム血症により中枢神経系障害が発現した場合には、マグネシウムの変動に留意し、マグネシウムを補給するなどの適切な処置を行う必要がある。なお、一般に血清マグネシウムの低下は、①摂取量の低下、②腸管からの吸収不全、③体液喪失、④腎からの排泄の増加などの要因がいくつか重なっておこると考えられている。シクロスポリンによる低マグネシウム血症の発生機序として、シクロスポリンの腎尿細管機能への影響が示唆され、マグネシウムの再吸収を低下させ、腎からの排泄量が増加するためと考えられる。

11.1.4 感染症（1%～5%未満）

細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等）を併発することがある。アトピー性皮膚炎患者で黄色ブドウ球菌による皮膚感染を併発した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。

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。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがある。[8.5 参照]

（解説）

移植におけるシクロスポリン療法導入後の感染症は、導入前と比較してウイルス感染が増加したとの報告がある。強力な免疫抑制により生体防御機能が低下し、感染症に罹患しやすくなると考えられ、特に免疫抑制剤の多剤併用療法では注意が必要である。

また、免疫抑制剤が投与されたB型肝炎ウイルス（HBV）キャリアの患者において、HBV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。一方で、HBs抗原陰性の患者において免疫抑制剤投与後にHBVの再活性化による肝炎を発症したとの報告もある。

さらに、C型肝炎ウイルス（HCV）キャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎が悪化した症例が報告されている。

肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、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、肝炎の発症・悪化への注意が必要である。

11.1.5 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。

（解説）

腎移植など臓器移植患者で比較的多く報告されている。

進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy：PML）は、ヒトポリオーマウイルスに属するJCウイルス（JCV）感染によって起きる中枢神経系の脱髄性脳炎である。主にHIV感染患者で発症するが、血液系悪性腫瘍、透析中の慢性腎不全、免疫抑制剤の投与を受けている移植患者など免疫力が極めて低下している場合に発症する。JCVはヒトに常在するウイルスであり、多くは小児期に無症候性に感染し、その後、主として腎臓組織に持続感染する。細胞性免疫の低下に伴い、腎臓に潜伏しているJCVの増殖が亢進して血行性に脳に伝播し、さらに、脳では感受性のある髄鞘形成細胞に感染し、細胞を崩壊して脱髄を起こすと考えられている。

症状としては、半盲や羞明などの視野障害、運動麻痺（片麻痺や四肢麻痺）、失調、意識障害などの大脳の機能障害がみられる。治療で延命や著明な機能回復を得られることはあるが、予後は不良であり、通常数ヵ月で死亡に至ることが報告されている。

シクロスポリン投与中にPMLが疑われる場合には、画像診断等の検査を行うとともに、シクロスポリンを中止するなど適切な処置を行うこと。また、抗ウイルス薬（cytarabine等）が投与される場合もあるが有用性は明らかではない。

11.1.6 BK ウイルス腎症（頻度不明）

（解説）

腎移植患者で報告されている。

BK ウイルス腎症は、ヒトポリオマウイルスに属するBK ウイルス(BKV)の再活性化が原因で発症する腎症で、腎移植患者の5～10%に発症し、移植片の廃絶につながる可能性がある。免疫抑制下では尿路系に潜伏しているBKVが尿路上皮細胞内で増加し、腎実質内の上皮細胞へと感染を拡大し腎症が発症すると考えられている。

移植後、尿細胞診でのdecoy cellやPCRによる血中・尿中BKVのスクリーニングを行い、BKV腎症と診断された場合には、拒絶反応のリスクとのバランスを考慮しながら、シクロスポリンを減量又は中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 急性膵炎（1%未満）

初期症状として上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

（解説）

急性膵炎は腎移植患者で比較的多く報告されている。

シクロスポリンによる急性膵炎の発症機序は十分に解明されていないが、免疫学的機序や直接的な膵障害が考えられている。動物実験では、ランゲルハンス島B細胞の組織学的な変性やインスリン分泌の低下、また、大量投与では胆汁うっ滞が報告されている。

シクロスポリンによる急性膵炎が現れた場合には、シクロスポリンを減量または中止し、適切な処置を行うこと。

なお、移植患者の場合、シクロスポリンの他にも免疫抑制剤（アザチオプリン、ステロイド等）との併用、拒絶反応、CMV等の感染症、副甲状腺機能障害等の危険因子を有している。

11.1.8 血栓性微小血管障害

溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（1%未満）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

（解説）

血栓性微小血管障害は骨髄移植で比較的多く報告されている。

シクロスポリンによる血栓性微小血管障害の発症機序は十分に解明されていないが、血管内皮細胞の直接障害や血小板の凝固促進が報告されている。

骨髄移植では血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）等予後不良な例も報告されているが、通常、シクロスポリンの減量または中止により改善する。

シクロスポリンによる血栓性微小血管障害が現れた場合には、シクロスポリンを減量または中止し、適切な処置を行うこと。

なお、骨髄移植患者の場合、シクロスポリンの他にもGVHD、放射線療法、CMV等の感染症等の危険因子を有している。

11.1.9 溶血性貧血、血小板減少（各1%未満）

（解説）

溶血性貧血は骨髄移植や腎移植で比較的多く報告されている。

シクロスポリンによる溶血性貧血、血小板減少の発症機序は十分に解明されていないが、血栓性微小血管障害によらない溶血性貧血、血小板減少が報告されている。

シクロスポリンによる溶血性貧血、血小板減少が現れた場合には、シクロスポリンを減量または中止し、適切な処置を行うこと。

なお、移植患者の場合、シクロスポリンの他にもABO不適合・不一致、骨髄移植後のGVHD等の危険因子を有している。

11.1.10 横紋筋融解症（1%未満）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

横紋筋融解症は HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用例で報告されており、コルヒチンとの併用ではミオパシー、筋痛、筋力低下等が報告されている。シクロスポリンによる横紋筋融解症の発症機序は十分に解明されていないが、これらの薬剤との併用によらない横紋筋融解症が報告されている。シクロスポリンによる横紋筋融解症が現れた場合には、シクロスポリンを減量または中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.11 悪性腫瘍（1%未満）

他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）の発現の可能性があることがある。[8.6 参照]

（解説）

シクロスポリンを含む免疫抑制療法下の患者では腫瘍の発生頻度が高くなると言われているが、シクロスポリン療法が導入される以前の移植においても、悪性リンパ腫の発生頻度が高くなることが報告されている。EB ウイルス等の感染に関連した腫瘍は、臓器移植に比べて少量の免疫抑制剤を投与する自己免疫疾患では少ないとの報告もある。また、乾癬患者においては、PUVA 療法との併用により皮膚癌の発現のリスクが高まるとの報告がある。腫瘍発現機序は明らかではないが、免疫抑制療法に伴う宿主の免疫監視機構の低下、あるいは強力な免疫抑制によるウイルス感染等が主な原因と考えられる。

〈ベーチェット病〉

11.1.12 神経ベーチェット病症状（1%～5%未満）

神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.10 参照]

（解説）

ベーチェット病の患者で報告されている。神経ベーチェット病はベーチェット病の病型の一つで、眼病変のない患者または眼病変の活動性のない時期に発症することが多いと言われている。シクロスポリンによる神経ベーチェット病症状の発現機序は不明であるが、シクロスポリン投与中の眼病変のあるベーチェット病患者に中枢神経症状の発現が多いことから、シクロスポリンによる神経ベーチェット病症状の誘発が疑われている。神経ベーチェット病症状が現れた場合には、シクロスポリンを中止しステロイド投与を行う等の適切な処置を行うこと。

〈全身型重症筋無力症〉

11.1.13 クリーゼ（頻度不明）

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器等の適切な処置を行うこと。

（解説）

全身型重症筋無力症において、急激な全身の筋力低下により嚥下障害、構音障害などの球麻痺症状や呼吸障害が急激に増悪し、呼吸不全に至った状態をクリーゼと言い、緊急処置が必要となる。クリーゼは、感染、過労、抗コリンエステラーゼ薬の増量、ステロイドの急速な減量、重症筋無力症禁忌薬剤の導入、（胸腺摘除を含む）手術ストレスなどが誘因となって発症する。重症筋無力症に対するシクロスポリンの臨床文献において、類薬（タクロリムス）と同様にクリーゼ（呼吸困難）の発現が報告されていることから、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器による呼吸管理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、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%~5%未満	1%未満	頻度不明
過 敏 症	—	—	発疹	—
循 環 器	—	血圧上昇	—	—
血 液	—	—	貧血、白血球減少	—
消 化 器	—	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	—
皮 膚	多毛	—	脱毛、ざ瘡	—
精神神経系	—	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	片頭痛
代謝異常	—	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留	—
感 覚 器	—	—	耳鳴、難聴	視力障害
筋骨格系	—	—	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	下肢痛
そ の 他	—	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症

発現頻度は、ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

腎移植

2,414例中、何らかの副作用が報告されたのは662例(27.4%)で、主なものは腎障害219件(9.1%)、肝障害118件(4.9%)、多毛107件(4.4%)、振戦103件(4.3%)、糖尿・高血糖87件(3.6%)、高血圧・血圧上昇74件(3.1%)等であった。
(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

肝移植

50例中、何らかの副作用が報告されたのは14例(28.0%)で、主なものはBUN増加4件(8.0%)、多毛3件(6.0%)、歯肉肥厚2件(4.0%)、高血圧2件(4.0%)、血小板減少症2件(4.0%)、発熱2件(4.0%)等であった。
(承認時まで及び2003年3月31日までの集計)

骨髄移植

218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例(57.8%)で、主なものは腎障害54件(24.8%)、多毛47件(21.6%)、高血圧9件(4.1%)、振戦9件(4.1%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

ベーチェット病

442例中、何らかの副作用が報告されたのは308例(69.7%)で、主なものは多毛83件(18.8%)、腎障害64件(14.5%)、肝障害44件(10.0%)、BUN増加43件(9.7%)、熱感41件(9.3%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

乾癬

1,756例中、何らかの副作用が報告されたのは454例(25.9%)で、主なものは高血圧・血圧上昇129件(7.3%)、多毛46件(2.6%)、BUN増加35件(2.0%)、血中クレアチニン増加24件(1.4%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

再生不良性貧血、赤芽球癆

418例中、何らかの副作用が報告されたのは204例(48.8%)で、主なものは腎障害34件(8.1%)、血中クレアチニン増加30件(7.2%)、BUN増加23件(5.5%)、多毛21件(5.0%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

ネフローゼ症候群

1,477例中、何らかの副作用が報告されたのは362例(24.5%)で、主なものは高血圧・血圧上昇64件(4.3%)、多毛56件(3.8%)、腎障害47件(3.2%)、血中クレアチニン増加32件(2.2%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

全身型重症筋無力症

122例中、何らかの副作用が報告されたのは60例(49.2%)で、主な副作用は高血圧・血圧上昇16例(13.1%)、多毛症7例(5.7%)、腎機能障害4例(3.3%)、血中クレアチニン増加4例(3.3%)、脱毛症4例(3.3%)等であった。

(使用成績調査終了時までの集計)

ネオーラル副作用集計成績(承認時まで) : p92~p94 参照

ネオーラル臨床検査値異常集計成績(承認時まで) : p95~p96 参照

ネオーラル副作用集計成績(アトピー性皮膚炎 承認時まで) : p97 参照

ネオーラル副作用集計成績(再生不良性貧血 承認時まで) : p98 参照

ネオーラル副作用集計成績(川崎病の急性期 承認時まで) : p99

ネオーラル・サンディミュン副作用集計成績 : p100~p106 参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

13.2 処置

服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

(解説)

13.1 ネオオーラルを急激に過量投与したとの報告はなく、サンディミュンでの報告も少ない。

<報告事例>

サンディミュン過量投与 27 例（経口投与 20 例、静脈内投与 7 例）における報告。経口投与の急性過量投与例では、軽度の臨床症状（高血圧、頭痛、頻脈、悪心・嘔吐及び嗜眠）または腎機能低下が認められた。静脈内投与での過量投与は、重篤な症状、特に新生児では死亡の危険がある。¹²⁹⁾

13.2 対処方法は一般療法と対症療法が主となる。ネオオーラルでは投与後 2 時間以内であれば、催吐、胃洗浄が有効と考えられる。⁶²⁾

シクロスポリンは透析でほとんど除去されず、活性炭を用いた血液灌流でも除去されない。

VIII-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、更には穿孔を起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。

(解説)

PTP シートから薬剤を取り出さずに分割したシートのまま飲み込み、緊急処置を要する症例が増加傾向にあるため注意を喚起した。（内用液には該当しない）

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。

15.1.2 長期にわたり PUVA 療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。

15.1.3 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を 1 年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。

15.1.4 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。

(解説)

- 15.1.1 国内において、重篤な心不全の報告があり、また、不整脈等の循環器障害も報告されている。心不全の報告例の多くは急性骨髄性白血病により骨髄移植術を施行した症例で、全身放射線照射や抗がん剤の影響も考えられ、本剤との因果関係は明らかではないため「その他の注意」の項に記載し、注意を喚起した。
- 15.1.2 PUVA 療法では紫外線が用いられているが、紫外線による皮膚障害が知られており、皮膚癌発生の原因となる可能性がある。また、長期にわたり PUVA 療法を受けている乾癬患者において、サンディミュンに切り換えた後に皮膚癌がみられたとの報告があり、シクロスポリンが皮膚癌の発生リスクを高める可能性が示唆されている。⁷⁰⁾ 従って、長期に PUVA 療法を受けたことがある乾癬またはアトピー性皮膚炎患者にシクロスポリンを投与する場合には、投与前後の皮膚の状態（皮膚の悪性腫瘍または前癌病変の有無）に十分注意する必要がある。
- 15.1.3 海外でネフローゼ症候群の患者において、血清クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化（器質的変化）を認めたとの報告がある。¹³⁰⁾ 従って、特に 1 年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。
- 15.1.4 通常、末梢血を用いて血中濃度を測定する。しかし、骨髄移植では中心静脈カテーテルによるルート採血を行うことがあり、このような場合、カテーテル内面に吸着していたシクロスポリンが遊離するため、末梢血濃度に比べ全血中シクロスポリン濃度が高くなるとの報告¹³¹⁾があり注意を喚起した。

(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 ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

(解説)

シクロスポリンの動物（ラット）の造精機能に及ぼす影響として、40 mg/kg 14 日間経口投与で精細管障害を示す組織像、20 mg/kg 14 日間経口投与で精子の運動能低下、1 mg/kg 45 日間皮下投与で精子数の減少と精子の運動能及び妊孕性の低下が認められたと報告されている¹³²⁾ため、注意を喚起した。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

1.中枢神経系に対する作用

自発運動及び強調運動（マウス；4.8・48.1 mg/kg 腹腔内投与）、体温（ラット；9.6 mg/kg 皮下投与）、脳波及び呼吸（ウサギ；0.048・0.481 mg/kg 静脈内投与・皮下投与）に影響を与えなかった。また、抗けいれん作用及び鎮痛作用（マウス；48.1 mg/kg 腹腔内投与）、筋弛緩作用（ラット；1.0・9.6 mg/kg 皮下投与）、催吐及び制吐作用（イヌ；0.048・0.481 mg/kg 静脈内投与）は認められなかった。

2.循環器系に対する作用

摘出心臓（モルモット； 4×10^{-6} ・ 4×10^{-5} M、ウサギ； 2.2×10^{-6} ・ 2.2×10^{-5} M）、血圧及び心電図（イヌ；0.048・0.481 mg/kg 静脈内投与）に影響を与えなかった。

3.消化器系に対する作用

炭末輸送能（マウス；4.8・48.1 mg/kg 皮下投与）、胆汁排泄（ラット；1.0・9.6 mg/kg 皮下投与）に影響を与えなかった。

4.末梢神経系に対する作用

摘出回腸（モルモット； 10^{-6} ・ 4×10^{-6} M）、摘出輸精管標本及び摘出横隔膜（ラット； 10^{-6} ・ 10^{-5} M）での電気刺激による収縮並びに角膜反射（ウサギ； 10^{-7} ・ 10^{-6} ・ 10^{-5} M 点眼）に影響を与えなかった。

5.その他

摘出子宮のオキシトシンによる収縮（ラット； 4×10^{-6} ・ 4×10^{-5} M）、尿量及び尿中 Na^+ と K^+ 排泄（ラット；2.4・24.1 mg/kg 経口投与）、血液凝固（ラット；1.0・9.6 mg/kg 皮下投与）に影響を与えなかった。また、溶血作用（ラット； 10^{-7} ・ 10^{-6} M）は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

参考情報 該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (mg/kg) は、下表のとおりである。

投与経路	動物種		ラット		ウサギ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口	1,855	2,803	1,489	1,486	>1,000	>1,000

中毒症状：傾眠、痙攣、強制及び促迫呼吸、立毛、下痢等が認められたのち回復。

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

(2) 反復投与毒性試験

・アカゲザル（20・60・300 mg/kg、13週・経口）

リンパ球・好中球・単球の減少を伴う白血球の減少、腎臓尿細管の変化、リンパ系臓器の萎縮性の変化、消化管粘膜の炎症及び変性病変がみられ、300 mg/kg 投与群では肝細胞壊死を伴う肝細胞腫脹がみられた。

・イヌ（5・15・45 mg/kg、52週・経口）

一般症状では嘔吐、下痢、体重減少、歯肉の腫脹、血液学的には白血球の軽度減少等がみられ、組織学的には45 mg/kg 投与群において皮膚に乳頭腫様増殖がみられたが、いずれも可逆的であった。

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

(3) 遺伝毒性試験

(4) がん原性試験

マウスに78週間、ラットに2年間経口投与した試験において癌原性は示さなかった。

[ノバルティス ファーマ社内資料]

(5) 生殖発生毒性試験

	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg)	無影響量 (mg/kg/日)		
				親	親の生殖	次世代の発生
生殖能試験 *) I, II	1. ラット (経口)	雄: 交配前9週間 雌: 交配前2週～妊娠末期・離乳	1.5、5、15	雄: 1.5 雌: 5	5	5
胎児の器官形成期投与試験 *) III	2. ラット (経口)	妊娠6日～15日	10、17、30、100、300	17	17	17
	3. ラット (経口)	妊娠7日～17日	4、10、25	10	10	4
	4. ウサギ (経口)	妊娠6日～18日	10、30、100、300	30	30	30
周産期及び授乳期投与試験 *) II	5. ラット (経口)	妊娠15日～分娩後離乳	5、15、45	15	15	15

*) 三試験計画法のタイプ

- I. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- II. 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
- III. 胚・胎児発生に関する試験

1. ラット (1.5・5・15 mg/kg 雌雄交配前、雌は分娩後21日まで・経口) 15 mg/kg 投与群で難産がみられ、周産期の児の死亡が増加し生後発達の遅れがみられた。
2. ラット (10・17・30・100・300 mg/kg、妊娠6日～15日・経口) 30 mg/kg 以上の投与では、体重増加抑制もしくは減少、最高投与群での死亡など母獣に対する毒性、胚致死、化骨遅延など胎仔に対する影響がみられた。
3. ラット (4・10・25 mg/kg、妊娠7日～17日・経口) 25 mg/kg 投与群で奇形 (心室中隔欠損等) が認められた。
4. ウサギ (10・30・100・300 mg/kg、妊娠6日～18日・経口) 100 mg/kg 以上の投与では、母獣の体重増加抑制ないし減少などの毒性がみられ、100 mg/kg 投与群で胚致死の増加、仔の生存能の低下がみられた。
5. ラット (5・15・45 mg/kg、妊娠15日～分娩後離乳・経口) 45 mg/kg 投与群では母獣の体重増加抑制、出生児の体重低下もしくは増加抑制、分娩前後の仔の死亡率増加等が認められた。

[ノバルティス ファーマ社内資料]

(6) 局所刺激性試験

(7) その他の特殊毒性

変異原性試験

ネズミチフス菌を用いた *in vitro* の復帰変異試験、CD-1 系雌雄マウスを用いた *in vivo* の小核試験、チャイニーズハムスターを用いた *in vivo* の骨髄細胞の染色体検査及び骨髄赤血球の小核試験、CD-1 系雄マウスを用いた *in vivo* の優性致死試験のいずれにおいても変異原性は示されなかった。¹³⁴⁾

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)																				
X-2. 有効期間	内用液、カプセルとも 3 年 (安定性試験の結果に基づく)																				
X-3. 包装状態での貯法	室温保存																				
X-4. 取扱い上の注意	<p>約 20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には 20℃以上の室温にて溶解後使用すること (内用液)</p> <p>吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前まで PTP 包装のまま保存すること。(カプセル)</p> <p>「VIII-11.適用上の注意」の項参照</p>																				
X-5. 患者向け資材	<p>患者向医薬品ガイド：あり</p> <p>くすりのしおり：あり</p>																				
X-6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：サンディミュン点滴静注用 250mg、サンディミュン内用液 10%、パピロックミニ点眼液 0.1%</p> <p>同効薬：タクロリムス</p>																				
X-7. 国際誕生年月日	1993 年 2 月																				
X-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	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>承認年月日：ネオーラル内用液 10%</td> <td style="text-align: right;">2009 年 7 月 1 日</td> </tr> <tr> <td>ネオーラル内用液 (旧販売名)</td> <td style="text-align: right;">2000 年 3 月 14 日</td> </tr> <tr> <td>ネオーラル 10mg、25mg、50mg カプセル</td> <td style="text-align: right;">2000 年 3 月 14 日</td> </tr> </table> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>承認番号：ネオーラル内用液 10%</td> <td style="text-align: right;">22100AMX01780000</td> </tr> <tr> <td>ネオーラル 10mg カプセル</td> <td style="text-align: right;">21200AMY00062000</td> </tr> <tr> <td>ネオーラル 25mg カプセル</td> <td style="text-align: right;">21200AMY00063000</td> </tr> <tr> <td>ネオーラル 50mg カプセル</td> <td style="text-align: right;">21200AMY00064000</td> </tr> </table> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>ネオーラル内用液 10%</td> <td style="text-align: right;">2009 年 9 月 25 日</td> </tr> <tr> <td>ネオーラル内用液 (旧販売名)</td> <td style="text-align: right;">2000 年 5 月 12 日</td> </tr> <tr> <td>ネオーラル 10mg、25mg、50mg カプセル</td> <td style="text-align: right;">2000 年 5 月 12 日</td> </tr> </table>	承認年月日：ネオーラル内用液 10%	2009 年 7 月 1 日	ネオーラル内用液 (旧販売名)	2000 年 3 月 14 日	ネオーラル 10mg、25mg、50mg カプセル	2000 年 3 月 14 日	承認番号：ネオーラル内用液 10%	22100AMX01780000	ネオーラル 10mg カプセル	21200AMY00062000	ネオーラル 25mg カプセル	21200AMY00063000	ネオーラル 50mg カプセル	21200AMY00064000	ネオーラル内用液 10%	2009 年 9 月 25 日	ネオーラル内用液 (旧販売名)	2000 年 5 月 12 日	ネオーラル 10mg、25mg、50mg カプセル	2000 年 5 月 12 日
承認年月日：ネオーラル内用液 10%	2009 年 7 月 1 日																				
ネオーラル内用液 (旧販売名)	2000 年 3 月 14 日																				
ネオーラル 10mg、25mg、50mg カプセル	2000 年 3 月 14 日																				
承認番号：ネオーラル内用液 10%	22100AMX01780000																				
ネオーラル 10mg カプセル	21200AMY00062000																				
ネオーラル 25mg カプセル	21200AMY00063000																				
ネオーラル 50mg カプセル	21200AMY00064000																				
ネオーラル内用液 10%	2009 年 9 月 25 日																				
ネオーラル内用液 (旧販売名)	2000 年 5 月 12 日																				
ネオーラル 10mg、25mg、50mg カプセル	2000 年 5 月 12 日																				
X-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	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>心移植</td> <td style="text-align: right;">2001 年 6 月 20 日</td> </tr> <tr> <td>肺移植</td> <td style="text-align: right;">2003 年 1 月 31 日</td> </tr> <tr> <td>膵移植</td> <td style="text-align: right;">2005 年 1 月 26 日</td> </tr> <tr> <td>全身型重症筋無力症</td> <td style="text-align: right;">2006 年 6 月 15 日</td> </tr> <tr> <td>アトピー性皮膚炎</td> <td style="text-align: right;">2008 年 10 月 16 日</td> </tr> <tr> <td>小腸移植</td> <td style="text-align: right;">2012 年 8 月 20 日</td> </tr> <tr> <td>非感染性ぶどう膜炎</td> <td style="text-align: right;">2013 年 3 月 25 日</td> </tr> <tr> <td>再生不良性貧血</td> <td style="text-align: right;">2017 年 8 月 25 日</td> </tr> <tr> <td>川崎病の急性期 (内用液のみ)</td> <td style="text-align: right;">2020 年 2 月 21 日</td> </tr> <tr> <td>細胞移植に伴う免疫反応の抑制</td> <td style="text-align: right;">2022 年 2 月 25 日</td> </tr> </table>	心移植	2001 年 6 月 20 日	肺移植	2003 年 1 月 31 日	膵移植	2005 年 1 月 26 日	全身型重症筋無力症	2006 年 6 月 15 日	アトピー性皮膚炎	2008 年 10 月 16 日	小腸移植	2012 年 8 月 20 日	非感染性ぶどう膜炎	2013 年 3 月 25 日	再生不良性貧血	2017 年 8 月 25 日	川崎病の急性期 (内用液のみ)	2020 年 2 月 21 日	細胞移植に伴う免疫反応の抑制	2022 年 2 月 25 日
心移植	2001 年 6 月 20 日																				
肺移植	2003 年 1 月 31 日																				
膵移植	2005 年 1 月 26 日																				
全身型重症筋無力症	2006 年 6 月 15 日																				
アトピー性皮膚炎	2008 年 10 月 16 日																				
小腸移植	2012 年 8 月 20 日																				
非感染性ぶどう膜炎	2013 年 3 月 25 日																				
再生不良性貧血	2017 年 8 月 25 日																				
川崎病の急性期 (内用液のみ)	2020 年 2 月 21 日																				
細胞移植に伴う免疫反応の抑制	2022 年 2 月 25 日																				

X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

サンディミュンにおいて、以下の効能効果については既に再審査が終了している。

- ◆腎移植、骨髄移植、ベーチェット病（1994年3月4日）
「用法・用量」について一部改訂された。
腎移植の初期投与量が「1日量12mg」から「1日量9～12mg」に、ベーチェット病の初期投与量が「1日1回10mg/kg」から開始し、1ヵ月毎に1～2mg/kg減量を、「1日量5mg/kgを1日1回又は2回に分け開始し、1ヵ月毎に1～2mg/kg減量又は増量」と改められた。
- ◆乾癬（1998年3月12日）
「効能又は効果」及び「用法及び用量」は承認のとおりで変更はなかった。
- ◆再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆（2008年10月3日）
「効能又は効果」及び「用法及び用量」は承認のとおりで変更はなかった。
- ◆ネフローゼ症候群（2008年10月3日）
「効能又は効果」及び「用法及び用量」は承認のとおりで変更はなかった。
- ◆心移植、肺移植、膵移植（2012年10月1日）
「効能又は効果」及び「用法及び用量」は承認のとおりで変更はなかった。

ネオーラルにおいて、以下の効能効果については既に再審査が終了している。

- ◆アトピー性皮膚炎(2017年9月28日)
「効能又は効果」及び「用法及び用量」は承認のとおりで変更はなかった。

X-11. 再審査期間

サンディミュンにおける再審査期間は以下のとおりである。
ネオーラルにおいては、再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆とネフローゼ症候群についてのみサンディミュンにおける再審査期間の残余期間の対応となる。サンディミュンですでに再審査が終了している効能・効果については再審査期間は設定されていない。
なお、心移植、肺移植及び膵移植（心移植の残余期間）についてはサンディミュン及びネオーラルにおいて再審査期間が設定されている。

腎移植	1985年11月5日～1991年11月4日
骨髄移植	1985年11月5日～1991年11月4日
ベーチェット病	1987年6月30日～1991年11月4日
肝移植	1991年12月3日承認、再審査期間は設定されなかった。
乾癬	1992年10月2日～1996年10月1日
再生不良性貧血（重症）・赤芽球癆	1995年9月29日～2005年9月28日
ネフローゼ症候群	1996年1月31日～2006年1月30日
心移植	2001年6月20日～2011年6月19日
肺移植	2003年1月31日～2011年6月19日
膵移植	2005年1月26日～2011年6月19日
全身型重症筋無力症	2006年6月15日承認、再審査期間は設定されなかった。
アトピー性皮膚炎	2008年10月16日～2012年10月15日
小腸移植	2012年8月20日承認、再審査期間は設定されなかった。
非感染性ぶどう膜炎	2013年3月25日承認、再審査期間は設定されなかった。
再生不良性貧血	2017年8月25日承認、再審査期間は設定されなかった。
川崎病の急性期（内用液のみ）	2020年2月21日承認、再審査期間は設定されなかった。
細胞移植に伴う免疫反応の抑制	2022年2月25日承認、再審査期間は設定されなかった。

X-12. 投薬期間制限に関する情報

厚生労働省告示第99号（2002年3月18日）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

X-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 (13桁) 番号	レセプト電 算処理コー ド
ネオーラル 内用液10%	3999004S2032	3999004 S2032	1132625010102	621326201
ネオーラル 10mg カプセル	3999004M3021	3999004 M3021	1132595010101	610443018
ネオーラル 25mg カプセル	3999004M4028	3999004 M4028	1132601010101	610443019
ネオーラル 50mg カプセル	3999004M5024	3999004 M5024	1132618010101	610443020

X-14. 保険給付上の注意

特定薬剤治療管理料：シクロスポリンは、臓器移植における拒絶反応や各適応疾患において投与した後の副作用の発現を防ぐため、血中濃度を定期的に測定し計画的な治療管理が必要である。

特定疾患治療研究事業の対象となる特定疾患：ベーチェット病（眼症状のある場合）、膿疱性乾癬、再生不良性貧血、全身型重症筋無力症において医療費の公費負担が適用される。

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- 1) El Tayar, N. et al. : J.Med.Chem. [20001769]
1993;36(24):3757-3764 (PMID:8254605)
- 2) 打田和治ほか：今日の移植 1999;12 (S):65-77 [20000069]
- 3) 岡崎 肇ほか：今日の移植 1999;12 (S):79-85 [20000070]
- 4) 橋倉泰彦ほか：今日の移植 1999;12 (S):99-107 [20000072]
- 5) 橋倉泰彦ほか：今日の移植 1999;12 (S):109-115 [20000073]
- 6) 猪股裕紀洋ほか：今日の移植 1999;12 (S):117-123 [20000074]
- 7) Eisen, H.J. et al. : Transplantation [20006172]
1999;68(5):663-671 (PMID: 10507486)
- 8) Olivari, M.T. et al. : Circulation [20006173]
1990;82 (5 Suppl.):IV276- IV280 (PMID : 2225416)
- 9) Cooper, J.D. et al. : J.Thorac.Cardiovasc.Surg. [20006174]
1994;107(2):460-470 (PMID:8302065)
- 10) Palmer, S.M. et al. : Chest [20006368]
1999;116(1):127-133 (PMID:10424515)
- 11) Cantarovich, D. et al. : Kidney Int. [20006369]
1998;54(4):1351-1356 (PMID:9767555)
- 12) Grant, D. et al. : Lancet [20006176]
1990;335(8683):181-184 (PMID :1967664)
- 13) Jan, D. et al. :J. Pediatr. Surg. [20123825]
1999;34(5):841-843 (PMID:10359192)
- 14) 村田 誠ほか：今日の移植 1999;12 (S):87-98 [20000071]
- 15) Fujino, Y. et al. : Jpn.J.Ophthalmol. [19995252]
1999;43(4):318-326 (PMID:10482480)
- 16) 原田昭太郎ほか：西日皮膚 1998;60(6):832-841 [19990057]
- 17) 原田昭太郎ほか：西日皮膚 1998;60(6):842-848 [19990058]
- 18) 溝口秀昭ほか：Biotherapy 1998;12(11):1459-1472 [19986782]
- 19) 小山哲夫ほか：腎と透析 1998;45(6):823-836 [19990014]
- 20) ネオオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会：臨床
皮膚科 2009;63(1):73-82 [20090397]
- 21) Tindall, R.S.A. et al. : Ann. N.Y.Acad. Sci. [20016600]
1993;681(-):539-551 (PMID:8357194)
- 22) 大島伸一ほか：今日の移植 1999;12 (S):43-64 [20000068]
- 23) Ota, K. et al. : Clin.Nephrol. [20048513]
2000;53(3):182-187 (PMID:10749296)
- 24) 高原史郎ほか：今日の移植 1999;12(S):25-41 [20000067]
- 25) Liu, J. et al. : Cell [20001770]
1991;66(4):807-815 (PMID: 1715244)
- 26) Clipstone, N.A. et al. : Nature [20001771]
1992;357(6380):695-697 (PMID:1377362)
- 27) Wiesinger, D. et al. : Immunobiology [19966437]
1979;156(4-5): 454-463
- 28) Andrus, L. et al. : Scand.J.Immunol. [19966456]
1982;15(5):449-458 (PMID:6808656)
- 29) 松本達二ほか：薬理と治療 1991;19(5):1753-1761 [19915435]
- 30) Hess, A.D. et al. : Transplant.Proc. [19966439]
1981;13(1 Pt.1):374-378 (PMID:6455794)
- 31) Dunn, D.C. et al. : Transplantation [19966436]
1979;27(5):359-361 (PMID:373195)
- 32) Homan, W.P. et al. : Surgery [19966441]
1980;88(1):168-173 (PMID:6992318)
- 33) Williams, J.W. et al. : J.Surg.Res. [19966459]
1982;32(6):576-585 (PMID:7045528)
- 34) Calne, R.Y. et al. : Lancet [20200046]
1978;1(8075):1183-1185 (PMID: 77948)
- 35) Reitz, B.A. et al. : Transplant.Proc. [20200047]
1981;13(1 Pt.1),393-396 (PMID: 6791329)

- 36) Norin, A.J. et al. : Transplantation 1982;34(6):372-375 (PMID:6760496) [20030121]
- 37) McMaster, P. et al. : Br.Med.J. 1980;280(6212):444-445 (PMID:6989429) [20050356]
- 38) Craddock, G.N. et al. : Transplantation 1983;35(4):284-288 (PMID:6836707) [20124020]
- 39) Borel, J.F. : Transplant.Proc. 1981;13(1 Pt.1):344-348 (PMID:7022850) [19968914]
- 40) Nussenblatt, R.B. et al. : J.Clin.Invest. 1981;67(4):1228-1231 (PMID:7204576) [19968913]
- 41) Nakao, S. et al. : Exp.Hematol. 1995;23(5):433-438 (PMID:7720814) [19968187]
- 42) Nagamatsu, T. et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1992;58(1):27-36 (PMID:1640660) [19968014]
- 43) Drachman, D.B. et al. : Clin. Immunol. Immunopathol. 1985;34(2):174-188 (PMID:3871377) [20062310]
- 44) 社内資料：アトピー性皮膚炎モデルへのシクロスポリンの作用（2006年06月15日承認、CTD2.6.2.2） [20084914]
- 45) 中川秀己ほか：日本皮膚科学会雑誌 2004;114(6):1093-1105 [20043881]
- 46) 村井弘之ほか：神経内科 2007;66(4):393-399 [20073655]
- 47) 五十嵐敦之ほか：臨床皮膚科 2009;63(13):1049-1054 [20097121]
- 48) Mueller, E.A. et al. : Pharm.Res. 1994;11(2):301-304 (PMID:8165192) [19968142]
- 49) 高原史郎ほか：今日の移植 1999;12(S):5-24 [20000066]
- 50) Mueller, E.A. et al. : Pharm.Res. 1994;11(1):151-155 (PMID:8140046) [20001772]
- 51) Ku, Y.M. et al. : J.Clin.Pharmacol. 1998;38(10):959-965 (PMID:9807978) [20001773]
- 52) Lemaire, M. et al. : J.Pharm.Pharmacol. 1982;34(11):715-718 (PMID:6129301) [19966458]
- 53) Venkataramanan, R. et al. : Transplant.Proc. 1985;17(1 Pt.1):286-289 (PMID:21151751) [20001774]
- 54) Shirai, A. et al. : Biochim.Biophys.Acta. 1994;1222(3):400-404 (PMID: 7913624) [20001775]
- 55) Flechner, S.M. et al. : Am.J.Kidney Dis. 1985;5(1):60-63 (PMID:3155592) [19966522]
- 56) 井田孔明ほか：周産期医学 1992;22(6):865-868 [19925283]
- 57) Copeland, K.R. et al. : Clin.Chem. 1990;36(2):225-229 (PMID:2137384) [20001776]
- 58) Vernillet, L. et al. : Transplant.Proc. 1994;26(5):2964-2968 (PMID:7940936) [20001777]
- 59) Maurer, G. : Transplant.Proc. 1985;17(4,S1):19-26 (PMID:3895660) [19966539]
- 60) 熊野和雄ほか：移植 1988;23(3):266-273 [19885251]
- 61) Venkataramanan, R. et al. : J.Clin.Pharmacol. 1984;24(11-12):528-531 (PMID:6392355) [19966505]
- 62) 岩崎洋治ほか：移植 1985;20(S):399-421 [19855237]
- 63) 落合武徳ほか：移植 1986;21(3):255-278 [19865082]
- 64) Zhang, L. et al. : Mol.Pharmaceut. 2006;3(1):62-69 (PMID:16686370) [20084913]
- 65) Starzl, T.E. et al. : Lancet 1989;2(8670):1000-1004 (PMID:2478846) [19966865]
- 66) 蓮沼智子ほか：臨床医薬 2003;19(4):381-389 [20032708]
- 67) Simonson, S.G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2004;76(2):167-177 (PMID:15289793) [20052795]
- 68) Binet, I. et al. : Kidney Int. 2000;57(1):224-231 (PMID:10620203) [20052163]
- 69) Rebello, S. et al. : J.Clin.Pharmacol. 2011;51(11):1549-1560 (PMID:21406600) [20111642]

- 70) van de Kerkhof, P.C.M. et al. : Br.J.Dermatol. [20001778]
1997;136(2):275-278 (PMID:9068750)
- 71) Versluis, D.J. et al. : Antiviral Res. [19966584]
1985;S1:289-292 (PMID:3909959)
- 72) Morales, J.M. et al. : Nephrol. Dial. Transplant. [20001779]
1995;10(6):882-883 (PMID:7566623)
- 73) Kennedy, M.S. et al. : Transplantation [19966468]
1983;35(3):211-215 (PMID:6340275)
- 74) Termeer, A. et al. : Transplantation [19966598]
1986;42(2):220-221 (PMID:3526659)
- 75) Thompson, J.F. et al. : Transplantation [19966471]
1983 ;36(2):204-206 (PMID:6349046)
- 76) Avent, C.K. et al. : Am.J.Med. [19966761]
1988;85(3):452-453 (PMID :3046358)
- 77) Kureishi, A. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. [19967998]
1991;35(11):2246-2252 (PMID:1839490)
- 78) Megison, S.M. et al. : Transplantation [19967985]
1991;52(1):151-154 (PMID:1650042)
- 79) Lipkin, G.W. et al. : Lancet [20052945]
1993;341(8841):371 (PMID:8094133)
- 80) Angeles, C. et al. : Am.J.Kidney Dis. [20052946]
2004;44(3):543-550 (PMID:15332227)
- 81) Morgenstern, G.R. et al. : Lancet [20052947]
1982;2(8311):1342 (PMID:6128626)
- 82) Sturrock, N.D.C. et al. : J.Hypertens. [19968158]
1994;12(8):919-924 (PMID:7814851)
- 83) Perazella, M.A. : Am.J.Med. [20084915]
2000;109(4):307-314 (PMID:10996582)
- 84) Egami, J. et al. : J.Am.Coll.Cardiol. [19968107]
1993;21(2):141A abs.878-9
- 85) Bourbigot, B. et al. : Lancet [19966592]
1986;1(8495):1447 (PMID:2872552)
- 86) Hourmant, M. et al. : Transplant.Proc. [19966570]
1985;17(6):2723-2727
- 87) Zimmerman, J.J. et al. : J.Clin.Pharmacol. [20240133]
2003;43(10):1168-76 (PMID:14517200)
- 88) Steinfert, C.L. et al. : Med.J.Aust. [20001781]
1994;161(7):455 (PMID:7935110)
- 89) Sud, K. et al. : Nephrol.Dial.Transplant. [20001780]
1999;14(7):1698-1703 (PMID:10435879)
- 90) 浅野友彦ほか : 移植 1992;27(5):689 [19925661]
- 91) Smak Gregoor, P.J.H. et al. : Transplantation [20001782]
1999;68(8):1210 (PMID:10551655)
- 92) Deray, G. et al. : Lancet [19966626]
1987;1(8525):158-159 (PMID :2879990)
- 93) Blatt, J. et al. : J.Pediatr.Hematol.Oncol. [20001783]
1996;18(1):95 (PMID:8556380)
- 94) Stevens, S.L. et al. : South.Med.J. [19968077]
1992;85(12):1265-1266 (PMID:1470981)
- 95) Vella, J.P. et al. : Am.J.Kidney Dis. [20001784]
1998;31(2):320-323 (PMID:9469504)
- 96) 社内資料 : ネオーラルの腎移植に対する特別調査 [20085663]
- 97) Wadhwa, N.K. et al. : Transplantation [19966638]
1987;43(2):211-213 (PMID:3544377)
- 98) Keogh, A. et al. : Transplantation [19966774]
1988;46(3):478-479 (PMID:3047945)
- 99) Kaijser, M. et al. : Clin.Transplant. [20084932]
1997;11(6):577-581 (PMID:9408688)
- 100) Klintmalm, G. et al. : Lancet [19966485]
1984;1(8379):731 (PMID:6143058)

- 101) Öst, L. : Transplantation [20001785]
1987;44(4):533-535 (PMID:3313841)
- 102) Malingré, M.M. et al. : J.Clin.Oncol. [20030758]
2001;19(4):1160-1166 (PMID:11181682)
- 103) Bergman, A.J. et al. : J.Clin.Pharmacol. [20084934]
2006;46(3):328-336 (PMID:16490809)
- 104) Eleftheriou, G. et al. : Clin Toxicol . [20110353]
2008;46(9):827-830 (PMID:18608282)
- 105) Bouquié, R. et al. : J Clin Rheumatol. [20111064]
2011;17(1):28-30 (PMID:21169852)
- 106) Hebert, M.F. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. [20001786]
1992;52(5):453-457 (PMID:1424418)
- 107) Birmelè, B. et al. : Nephrol.Dial.Transplant. [20001787]
1991;6(2):150-151 (PMID:1857531)
- 108) Carstensen, H. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. [19966587]
1986;21(5):550-551 (PMID:3521692)
- 109) Keown, P.A. et al. : Transplant.Proc. [19966462]
1982;14(4):659-661 (PMID:6762722)
- 110) Lele, P. et al. : Kidney Int. 1985;27(1):344 [19966514]
- 111) Le Caheux, P. et al. : Press Med. [20084933]
1997;26:466 (PMID :9137371)
- 112) Ruschitzka, F. et al. : Lancet [20001789]
2000;355(9203):548-549 (PMID:10683008)
- 113) Landgraf, R. et al. : Transplantation [19966702]
1987;44(5):724-725 (PMID:2891211)
- 114) Sundararajan, V. et al. : Transplant.Proc. [19967964]
1991;23(3):2028-2032 (PMID: 2063476)
- 115) Jensen, P. et al. : Acta Derm. Venereol. [20016876]
1996;76(4):280-281 (PMID: 8869684)
- 116) Kajosaari, L.I. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. [20131028]
2005;78(4):388-399 (PMID:16198658)
- 117) Dorian, P. et al. : Clin.Invest.Med. [19966764]
1988;11(2):108-112 (PMID:3396255)
- 118) Spence, R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. [20106951]
2010;88(4):513-520 (PMID:20811346)
- 119) Kovarik, J.M. et al. : J.Clin.Pharmacol. [20084939]
2002;42(1):95-99 (PMID:11808830)
- 120) Smak Gregoor, P.J.H. et al. : Nephrol.Dial. [20084936]
Transplant.1999;14(3):706-708 (PMID:10193823)
- 121) Rodríguez, J.A. et al. : Transplant.Proc. [20001790]
1999;31(6):2522-2523 (PMID:10500698)
- 122) Slavin, J. et al. : Lancet [19966684]
1987;2(8561):739 (PMID: 19249635)
- 123) Bantle, J.P. et al. : Clin.Res. 1983;31(4),747A [19966475]
- 124) Tiller, D.J. et al. : Lancet [19966513]
1985;1(8426):453 (PMID:2857822)
- 125) 打田和治ほか : BIO Clinica [19976169]
1996;11(13):988-994,1996
- 126) Mason, J. : Br.J.Dermatol. [20001791]
1990;122(S36):71-77 (PMID:2369570)
- 127) de Groen, P.C. : Transplant.Proc. [19967878]
1990;22(3):1197-1202 (PMID: 2190381)
- 128) Armenti, V.T. et al. : Transplant.Proc. [20001792]
1998;30(5):1732-1734 (PMID:9723259)
- 129) Arellano, F. et al. : Drug Saf. [19967987]
1991;6(4):266-276 (PMID:1888442)
- 130) von Graffenried, B. et al. : Clin.Nephrol. [19967960]
1991;35(S1):S48-S60 (PMID:1860268)
- 131) 中村敏明ほか : 臨床薬理 1999;30(1):17-20 [19990521]
- 132) 岩崎雅志ほか : 日本泌尿器科学会雑誌 [19965002]
1996;87(1):42-49

- 133) Oka, T. et al. : Pharmacometrics [19885273]
1988;35(4):273-285
- 134) Matter, B.E. et al. : Mutat.Res. [19966460]
1982;105(4):257-264 (PMID :7133032)
- 135) 社内資料：レボレード錠 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 [20170501]
(ETB115E1201 試験)
- 136) 社内資料：レボレード錠 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 [20170502]
(ETB115E1202 試験)
- 137) 社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物 [20160747]
相互作用 (201583 試験)
- 138) Baxi, L. V. et al. : Am. J.Obstet. Gynecol. [20180291]
1993;169(1):33-34 (PMID:8333472)
- 139) Burrows, D. A. et al. : Obstet. Gynecol. [20180292]
1988;72(3):459-461 (PMID:3043294)
- 140) Lowenstein, B. R. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. [20180293]
1988;158(3):589-590 (PMID:3279787)
- 141) Flechner, S. M. et al. : Am. J. Kidney Dis. [19966522]
1985;5(1):60-63 (PMID:3155592)
- 142) Coscia, L. A. et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gy- [20180295]
naecol. 2014;28(8):1174-1187 (PMID:25175414)
- 143) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (CHI-CsA-004 [20190564]
試験)

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

2024年4月現在、ネオールは米国、イギリスなど世界90カ国以上で承認されている。
なお、本邦におけるネオールの効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

〈ネオール 10mg カプセル〉

〈ネオール 25mg カプセル〉

〈ネオール 50mg カプセル〉

○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

○ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）

○尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎

○再生不良性貧血、赤芽球癆

○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）

○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）

○アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）

○細胞移植に伴う免疫反応の抑制

〈ネオール内用液 10%〉

○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

○ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）

○尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎

○再生不良性貧血、赤芽球癆

○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）

○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）

○アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）

○川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）

○細胞移植に伴う免疫反応の抑制

6. 用法及び用量

〈腎移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈肝移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈心移植、肺移植、膵移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈小腸移植〉

通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経

口投与に切り換える。

〈骨髄移植〉

通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 6~12mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、3~6 ヶ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

〈ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎〉

通常、シクロスポリンとして 1 日量 5mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与を開始し、以後 1 ヶ月毎に 1 日 1~2mg/kg ずつ減量又は増量する。維持量は 1 日量 3~5mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。

〈乾癬〉

通常、1 日量 5mg/kg を 2 回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は 1 ヶ月毎に 1 日 1mg/kg ずつ減量し、維持量は 1 日量 3mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。

〈再生不良性貧血〉

通常、シクロスポリンとして 1 日量 6mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。

〈ネフローゼ症候群〉

通常、シクロスポリンとして下記の用量を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

(1) 頻回再発型の症例

成人には 1 日量 1.5mg/kg を投与する。また、小児の場合には 1 日量 2.5mg/kg を投与する。

(2) ステロイドに抵抗性を示す症例

成人には 1 日量 3mg/kg を投与する。また、小児の場合には 1 日量 5mg/kg を投与する。

〈全身型重症筋無力症〉

通常、シクロスポリンとして 1 日量 5mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は 3mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはシクロスポリンとして 1 日量 3mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが 1 日量 5mg/kg を超えないこと。

〈川崎病の急性期〉

通常、シクロスポリンとして 1 日量 5mg/kg を 1 日 2 回に分けて原則 5 日間経口投与する。

〈細胞移植に伴う免疫反応の抑制〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

◆イギリス (カプセル：2023 年 9 月、内用液：2023 年 9 月)

販売名 (会社名)	発売年	剤形
NEORAL® Soft Gelatin Capsules NEORAL® Oral Solution (Novartis Pharmaceuticals UK Ltd)	1995年	Neoral Soft Gelatin Capsules : Each capsule contains 10 mg, 25 mg, 50 mg or 100 mg ciclosporin. Oral solution : 1 ml oral solution contains 100 mg ciclosporin.
効能・効果	用法・用量	
Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents.	Treatment with Neoral should be initiated within 12 hours before surgery at a dose of 10 to 15 mg/kg given in 2 divided doses. This dose should be maintained as the daily dose for 1 to 2 weeks post-operatively, being gradually reduced in accordance with blood levels according to local immunosuppressive protocols until a recommended maintenance dose of about 2 to 6 mg/kg given in 2 divided doses is reached. When Neoral is given with other immunosuppressants (e.g. with corticosteroids or as part of a triple or quadruple medicinal product therapy), lower doses (e.g. 3 to 6 mg/kg given in 2 divided doses for the initial treatment) may be used.	

<p>Bone marrow transplantation</p> <p>Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation.</p> <p>Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD).</p>	<p>The initial dose should be given on the day before transplantation. In most cases, Sandimmun concentrate for solution for infusion is preferred for this purpose. The recommended intravenous dose is 3 to 5 mg/kg/day. Infusion is continued at this dose level during the immediate post-transplant period of up to 2 weeks, before a change is made to oral maintenance therapy with Neoral at daily doses of about <u>12.5 mg/kg</u> given in 2 divided doses.</p> <p>Maintenance treatment should be continued for at least 3 months (and preferably for 6 months) before the dose is gradually decreased to zero by 1 year after transplantation.</p> <p>If Neoral is used to initiate therapy, the recommended daily dose is <u>12.5 to 15 mg/kg</u> given in 2 divided doses, starting on the day before transplantation.</p> <p>Higher doses of Neoral, or the use of Sandimmun intravenous therapy, may be necessary in the presence of gastrointestinal disturbances which might decrease absorption.</p> <p>In some patients, GVHD occurs after discontinuation of ciclosporin treatment, but usually responds favourably to re-introduction of therapy. In such cases an initial oral loading dose of 10 to 12.5 mg/kg should be given, followed by daily oral administration of the maintenance dose previously found to be satisfactory. Low doses of Neoral should be used to treat mild, chronic GVHD.</p>
<p>Endogenous uveitis</p> <p>Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects.</p> <p>Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations.</p>	<p>For inducing remission, initially 5 mg/kg/day orally given in 2 divided doses are recommended until remission of active uveal inflammation and improvement in visual acuity are achieved. In refractory cases, the dose can be increased to <u>7 mg/kg/day</u> for a limited period.</p> <p>To achieve initial remission, or to counteract inflammatory ocular attacks, systemic corticosteroid treatment with daily doses of 0.2 to 0.6 mg/kg prednisone or an equivalent may be added if Neoral alone does not control the situation sufficiently. After 3 months, the dose of corticosteroids may be tapered to the lowest effective dose.</p> <p>For maintenance treatment, the dose should be slowly reduced to the lowest effective level. During the remission phases, this should not exceed 5 mg/kg/day.</p> <p>Infectious causes of uveitis should be ruled out before immunosuppressants can be used.</p>

<p>Nephrotic syndrome</p> <p>Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis.</p> <p>Neoral can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroid-induced remission, allowing withdrawal of steroids.</p>	<p>For inducing remission, the recommended daily dose is given in 2 divided oral doses.</p> <p>If the renal function (except for proteinuria) is normal, the recommended daily dose is the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - adults: <u>5 mg/kg</u> - children: <u>6 mg/kg</u> <p>In patients with impaired renal function, the initial dose should not exceed <u>2.5 mg/kg/day</u>.</p> <p>The combination of Neoral with low doses of oral corticosteroids is recommended if the effect of Neoral alone is not satisfactory, especially in steroid-resistant patients.</p> <p>Time to improvement varies from 3 to 6 months depending on the type of glomerulopathy. If no improvement has been observed after this time to improvement period, Neoral therapy should be discontinued.</p> <p>The doses need to be adjusted individually according to efficacy (proteinuria) and safety, but should not exceed <u>5 mg/kg/day</u> in adults and <u>6 mg/kg/day</u> in children.</p> <p>For maintenance treatment, the dose should be slowly reduced to the lowest effective level.</p>
<p>Rheumatoid arthritis</p> <p>Treatment of severe, active rheumatoid arthritis.</p>	<p>Rheumatoid arthritis</p> <p>For the first 6 weeks of treatment the recommended dose is 3 mg/kg/day orally given in 2 divided doses. If the effect is insufficient, the daily dose may then be increased gradually as tolerability permits, but should not exceed 5 mg/kg. To achieve full effectiveness, up to 12 weeks of Neoral therapy may be required.</p> <p>For maintenance treatment the dose has to be titrated individually to the lowest effective level according to tolerability.</p> <p>Neoral can be given in combination with low-dose corticosteroids and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (see section 4.4). Neoral can also be combined with low-dose weekly methotrexate in patients who have insufficient response to methotrexate alone, by using 2.5 mg/kg Neoral in 2 divided doses per day initially, with the option to increase the dose as tolerability permits.</p>

<p>Psoriasis</p> <p>Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective.</p>	<p>Neoral treatment should be initiated by physicians with experience in the diagnosis and treatment of psoriasis. Due to the variability of this condition, treatment must be individualised. For inducing remission, the recommended initial dose is <u>2.5 mg/kg/day</u> orally given in 2 divided doses. If there is no improvement after 1 month, the daily dose may be gradually increased, but should not exceed 5 mg/kg. Treatment should be discontinued in patients in whom sufficient response of psoriatic lesions cannot be achieved within 6 weeks on 5 mg/kg/day, or in whom the effective dose is not compatible with the established safety guidelines (see section 4.4).</p> <p>Initial doses of 5 mg/kg/day are justified in patients whose condition requires rapid improvement. Once satisfactory response is achieved, Neoral may be discontinued and subsequent relapse managed with re-introduction of Neoral at the previous effective dose. In some patients, continuous maintenance therapy may be necessary.</p> <p>For maintenance treatment, doses have to be titrated individually to the lowest effective level, and should not exceed 5 mg/kg/day.</p>
<p>Atopic dermatitis</p> <p>Neoral is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.</p>	<p>Neoral treatment should be initiated by physicians with experience in the diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Due to the variability of this condition, treatment must be individualised. The recommended dose range is <u>2.5 to 5 mg/kg/day</u> given in 2 divided oral doses. If a starting dose of <u>2.5 mg/kg/day</u> does not achieve a satisfactory response within 2 weeks, the daily dose may be rapidly increased to a maximum of 5 mg/kg. In very severe cases, rapid and adequate control of the disease is more likely to occur with a starting dose of 5 mg/kg/day. Once satisfactory response is achieved, the dose should be reduced gradually and, if possible, Neoral should be discontinued. Subsequent relapse may be managed with a further course of Neoral.</p> <p>Although an 8-week course of therapy may be sufficient to achieve clearing, up to 1 year of therapy has been shown to be effective and well tolerated, provided the monitoring guidelines are followed.</p>

(注意)

- ・ _____部の用法・用量については、日本の承認事項と異なる。
- ・ _____部の効能・効果及び用法・用量は日本で承認されていない。

◆米国 (2023年9月)

販売名 (会社名)	発売年	剤形
Neoral Soft Gelatin Capsules Neoral Oral Solution (Novartis Pharmaceuticals Corporation)	1995年	Neoral Soft Gelatin Capsules : 25 mg, 100 mg Neoral Oral Solution : 50 mL bottles containing 100 mg/mL

効能・効果	用法・用量
<p>Kidney, Liver, and Heart Transplantation</p> <p>Neoral is indicated for the prophylaxis of organ rejection in kidney, liver, and heart allogeneic transplants. Neoral has been used in combination with azathioprine and corticosteroids.</p>	<p>The initial oral dose of Neoral can be given 4 to 12 hours prior to transplantation or be given postoperatively. The initial dose of Neoral varies depending on the transplanted organ and the other immunosuppressive agents included in the immunosuppressive protocol. In newly transplanted patients, the initial oral dose of Neoral is the same as the initial oral dose of Sandimmune. Suggested initial doses are available from the results of a 1994 survey of the use of Sandimmune in US transplant centers. The mean \pm SD initial doses were 9 ± 3 mg/kg/day for renal transplant patients (75 centers), 8 ± 4 mg/kg/day for liver transplant patients (30 centers), and 7 ± 3 mg/kg/day for heart transplant patients (24 centers). Total daily doses were divided into two equal daily doses. The Neoral dose is subsequently adjusted to achieve a pre-defined cyclosporine blood concentration. (See Blood Concentration Monitoring in Transplant Patients, below) If cyclosporine trough blood concentrations are used, the target range is the same for Neoral as for Sandimmune. Using the same trough concentration target range for Neoral as for Sandimmune results in greater cyclosporine exposure when Neoral is administered. (See Pharmacokinetics, Absorption) Dosing should be titrated based on clinical assessments of rejection and tolerability. Lower Neoral doses may be sufficient as maintenance therapy.</p> <p>Adjunct therapy with adrenal corticosteroids is recommended initially. Different tapering dosage schedules of prednisone appear to achieve similar results. A representative dosage schedule based on the patient's weight started with 2.0 mg/kg/day for the first 4 days tapered to 1.0 mg/kg/day by 1 week, 0.6 mg/kg/day by 2 weeks, 0.3 mg/kg/day by 1 month, and 0.15 mg/kg/day by 2 months and thereafter as a maintenance dose. Steroid doses may be further tapered on an individualized basis depending on status of patient and function of graft. Adjustments in dosage of prednisone must be made according to the clinical situation.</p>
<p>Rheumatoid Arthritis</p> <p>Neoral is indicated for the treatment of patients with severe active, rheumatoid arthritis where the disease has not adequately responded to methotrexate. Neoral can be used in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients who do not respond adequately to methotrexate alone.</p>	<p>The initial dose of Neoral is 2.5 mg/kg/day, taken twice daily as a divided (BID) oral dose. Salicylates, NSAIDs, and oral corticosteroids may be continued. (see WARNINGS and PRECAUTIONS, Drug Interactions) Onset of action generally occurs between 4 and 8 weeks. If insufficient clinical benefit is seen and tolerability is good (including serum creatinine less than 30% above baseline), the dose may be increased by 0.5 to 0.75 mg/kg/day after 8 weeks and again after 12 weeks to a maximum of 4 mg/kg/day. If no benefit is seen by 16 weeks of therapy, Neoral therapy should be discontinued.</p> <p>Dose decreases by 25% to 50% should be made at any time to control adverse events, e.g., hypertension elevations in serum creatinine (30% above patient's pretreatment level) or clinically significant laboratory abnormalities (see WARNINGS and PRECAUTIONS).</p> <p>If dose reduction is not effective in controlling abnormalities or if the adverse event or abnormality is severe, Neoral should be discontinued. The same initial dose and dosage range should be used if Neoral is combined with the recommended dose of methotrexate. Most patients can be treated with Neoral doses of 3 mg/kg/day or below when combined with methotrexate doses of up to 15 mg/week (see CLINICAL PHARMACOLOGY, Clinical Trials). There is limited long-term treatment data. Recurrence of rheumatoid arthritis disease activity is generally apparent within 4 weeks after stopping cyclosporine.</p>

<p>Psoriasis</p> <p>Neoral is indicated for the treatment of adult, nonimmunocompromised patients with severe (i.e., extensive and/or disabling), recalcitrant, plaque psoriasis who have failed to respond to at least one systemic therapy (e.g., PUVA, retinoids, or methotrexate) or in patients for whom other systemic therapies are contraindicated, or cannot be tolerated.</p> <p>While rebound rarely occurs, most patients will experience relapse with Neoral as with other therapies upon cessation of treatment.</p>	<p>The initial dose of Neoral should be <u>2.5 mg/kg/day</u>. Neoral should be taken twice daily, as a divided (1.25 mg/kg BID) oral dose. Patients should be kept at that dose for at least 4 weeks, barring adverse events. If significant clinical improvement has not occurred in patients by that time, the patient's dosage should be increased at 2-week intervals. Based on patient response, dose increases of approximately 0.5 mg/kg/day should be made to a maximum of <u>4.0 mg/kg/day</u>.</p> <p>Dose decreases by 25% to 50% should be made at any time to control adverse events, e.g., hypertension, elevations in serum creatinine ($\geq 25\%$ above the patient's pretreatment level), or clinically significant laboratory abnormalities. If dose reduction is not effective in controlling abnormalities, or if the adverse event or abnormality is severe, Neoral should be discontinued (see Special Monitoring of Psoriasis Patients).</p> <p>Patients generally show some improvement in the clinical manifestations of psoriasis in 2 weeks. Satisfactory control and stabilization of the disease may take 12 to 16 weeks to achieve. Results of a dosetitration clinical trial with Neoral indicate that an improvement of psoriasis by 75% or more (based on PASI) was achieved in 51% of the patients after 8 weeks and in 79% of the patients after 16 weeks. Treatment should be discontinued if satisfactory response cannot be achieved after 6 weeks at 4 mg/kg/day or the patient's maximum tolerated dose. Once a patient is adequately controlled and appears stable the dose of Neoral should be lowered, and the patient treated with the lowest dose that maintains an adequate response (this should not necessarily be total clearing of the patient). In clinical trials, cyclosporine doses at the lower end of the recommended dosage range were effective in maintaining a satisfactory response in 60% of the patients. Doses below 2.5 mg/kg/day may also be equally effective.</p> <p>Upon stopping treatment with cyclosporine, relapse will occur in approximately 6 weeks (50% of the patients) to 16 weeks (75% of the patients). In the majority of patients rebound does not occur after cessation of treatment with cyclosporine. Thirteen cases of transformation of chronic plaque psoriasis to more severe forms of psoriasis have been reported. There were 9 cases of pustular and 4 cases of erythrodermic psoriasis. Long term experience with Neoral in psoriasis patients is limited and continuous treatment for extended periods greater than one year is not recommended. Alternation with other forms of treatment should be considered in the long term management of patients with this life long disease.</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(注意)

- _____部の用法・用量については、日本の承認事項と異なる。
- _____部の効能・効果及び用法・用量は日本で承認されていない。

X II-2. 海外における臨床
支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

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（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている。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）の報告がある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年9月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data from published literature, including the Transplant Pregnancy Registry International, observational cohort studies, case-controlled studies, meta-analysis, case series, and case reports, over decades of use with cyclosporine in pregnancy have not identified a drug associated risk of major birth defects, or miscarriage. Adverse maternal or fetal outcomes including hypertension, preeclampsia, preterm birth, and low birth weight are increased in patients treated with cyclosporine. However, patients receiving cyclosporine during pregnancy have underlying medical conditions and may be treated with concomitant medications that limit the interpretability of these findings (<i>see Data</i>).</p> <p>Embryo-fetal developmental (EFD) studies in rats and rabbits with cyclosporine have shown embryo-fetal toxicity at dose levels below the MRHD based on BSA.</p> <p>The alcohol content of Neoral should be taken into account when given to pregnant women (<i>see WARNINGS, Special Excipients</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Nursing Mothers</u> <u>Risk Summary</u> Cyclosporine and its metabolites are present in human milk following oral and intravenous administration. Adverse effects on the breastfed infant have not been reported. There are no data on the effects of the drug on milk production. The alcohol content of Neoral should be taken into account when given to lactating women (<i>see WARNINGS, Special Excipients</i>). Lactating women are encouraged to avoid additional alcohol intake during treatment. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Neoral and any potential adverse effects on the breastfed infant from Neoral or from the underlying maternal</p>

condition.

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2024年1月)

<参考>オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書の添付文書とは異なる。

<p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による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。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない。 川崎病の急性期患者のうち低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児に対する臨床試験は実施していない。 なお、他の適応疾患については、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。</p> <p>9.7.2 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。</p> <p>9.7.3 小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意すること。一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP上昇：1%前後）に比べ高かった。</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年9月)	Pediatric Use Although no adequate and well-controlled studies have been completed in children, transplant recipients as young as one year of age have received Neoral with no unusual adverse effects. The safety and efficacy of Neoral treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis or psoriasis below the age of 18 have not been established.

XIII. 備考

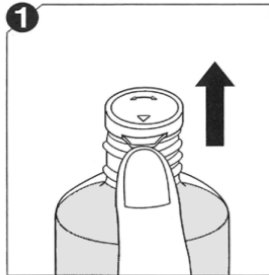
X III-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	該当資料なし
(1) 粉碎	該当しない
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当資料なし

- 1) 製品同梱の患者指導箋
最新の資料については、弊社ホームページの医療関係者向けサイト
(<https://www.drs-net.novartis.co.jp/>)を確認すること。
- 2) ネオーラル内用液製品封入の患者向けしおり

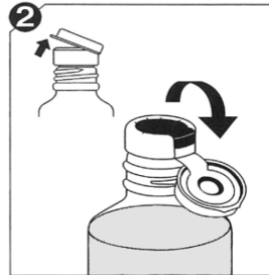
— 患者さんへのお知らせ —

計量ピペットの使い方

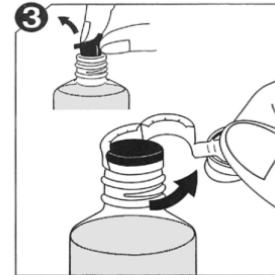
下記の使用方法をよく読んでお飲み下さい。



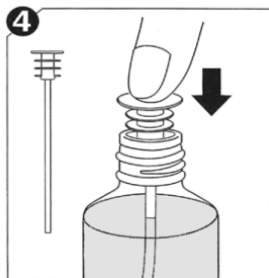
薬液の入ったびんのキャップの蓋をまっすぐ上に起こします。



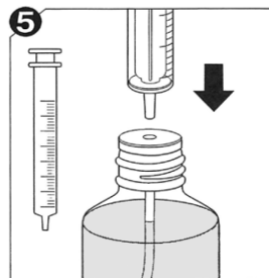
蓋を矢印の方向にゆっくり口金を引いて下さい。(強く引きすぎると両端が切れてしまいます。また、口金の切断面に手を触れないよう注意して下さい)



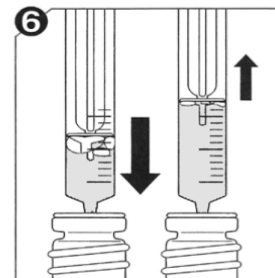
- 矢印のように回して口金をはずして下さい。
- ゴム栓を取り外して下さい。(ゴム栓は不要ですので捨てして下さい)



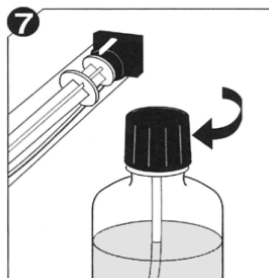
添付のケースからチューブ付きの中栓を取り出し、びんにしっかり装着して下さい。



ピペットを中栓の穴に差し込んで、指示された用量をはかります。



ピペット内に空気のアワが入ると正確にはかれませんので、ピペットの内筒を数回往復させてアワを排除します。(通常この操作は3～4回繰り返します)



- 使用後はピペットの外側を清潔な紙タオルなどで乾燥ふき取りして、ケースに戻します。(水洗いしないで下さい)
- チューブ付きの中栓はびんに装着したままで添付のプラスチックキャップをして下さい。

ご 注 意

- 開封時に口金の切断面に手を触れないよう注意して下さい。(切断面が鋭くなり、けがをすることがあります。)
- 自分で飲むのをやめたり、用量を変えたりしないで、指示された用法どおりにきちんと服用して下さい。
- このお薬は冷蔵庫など低い温度(20℃以下)で保存すると、ゼリー状になることがあります。その場合は、20℃以上の室温において、液体に戻ってから使用して下さい。冷蔵庫には入れないで下さい。
- 服用中に異常があれば、主治医に相談して下さい。

1. ネオオーラル副作用集計成績（承認時まで）

1-1. 新規投与試験

副作用等の種類	副作用発現頻度（%）				
	腎移植 オープン試験	ベーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
評価対象例数	64	17	20	9	25
副作用発現例数	36	5	8	6	5
*副作用発現率（%）	56.3	29.4	40.0	66.7	20.0
皮膚・皮膚付属器障害					
多毛(症)	1 (1.6)	—	—	2 (22.2)	1 (4.0)
筋・骨格系障害					
筋(肉)痛	—	—	—	1 (11.1)	1 (4.0)
中枢・末梢神経系障害					
めまい	1 (1.6)	—	—	—	—
振戦	2 (3.1)	—	—	—	—
手指振戦	—	—	—	—	1 (4.0)
手指しびれ(感)	—	1 (5.9)	—	—	—
神経ベーチェット病	—	1 (5.9)	—	—	—
消化管障害					
口内炎	1 (1.6)	—	—	—	—
歯肉腫脹	—	—	—	—	2 (8.0)
歯肉(齦)炎	—	—	—	1 (11.1)	—
逆流性食道炎	1 (1.6)	—	—	—	—
悪心	—	1 (5.9)	—	—	—
嘔吐	1 (1.6)	—	—	—	—
げっぷ	—	—	1 (5.0)	—	—
胸やけ	1 (1.6)	—	1 (5.0)	—	—
食欲不振	—	—	—	1 (11.1)	—
食欲減退	—	1 (5.9)	—	—	—
摂食不可	—	1 (5.9)	—	—	—
消化管出血	3 (4.7)	—	—	—	—
糜爛性胃炎	1 (1.6)	—	—	—	—
胃潰瘍	1 (1.6)	—	—	—	—
胃痛	—	1 (5.9)	—	—	—
胃不快感	—	—	1 (5.0)	—	—
腹部膨満感	1 (1.6)	—	—	—	—
腹痛	1 (1.6)	1 (5.9)	—	—	—
上腹部痛	—	—	1 (5.0)	—	—
腸管ベーチェット病	—	1 (5.9)	—	—	—
麻痺性イレウス	1 (1.6)	—	—	—	—
下痢	—	2 (11.8)	—	—	—
代謝・栄養障害					
低蛋白血症	1 (1.6)	—	—	—	—
糖尿病悪化	1 (1.6)	—	—	—	—
心・血管障害（一般）					
高血圧	4 (6.3)	—	1 (5.0)	—	—
血圧上昇	6 (9.4)	1 (5.9)	3 (15.0)	1 (11.1)	2 (8.0)
高血圧悪化	1 (1.6)	—	—	—	—
心拍数・心リズム障害					
動悸	2 (3.1)	—	—	—	—
泌尿器系障害					
血中クレアチニン上昇	—	—	—	—	1 (4.0)
出血性膀胱炎	1 (1.6)	—	—	—	—
膀胱炎	1 (1.6)	—	—	—	—
腎毒性	3 (4.7)	—	—	—	—
一般的全身障害					
過敏症状	1 (1.6)	—	—	—	—
熱感	2 (3.1)	—	—	—	—
全身熱感	—	—	—	1 (11.1)	—

*：副作用発現例数/評価対象例数（%）

1-1. つづき

副作用発現頻度 (%)					
副作用等の種類	腎移植 オープン試験	ベーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
抵抗機構障害					
感染	2 (3.1)	—	—	—	—
肺炎	1 (1.6)	—	—	—	—
髄膜炎	1 (1.6)	—	—	—	—
サイトメガロウイルス胃炎	1 (1.6)	—	—	—	—
サイトメガロウイルス感染症	2 (3.1)	—	—	—	—
ウイルス性網膜炎	1 (1.6)	—	—	—	—
伝染性膿痂疹	1 (1.6)	—	—	—	—
カンジダ性食道炎	2 (3.1)	—	—	—	—
尿路感染	5 (7.8)	—	—	—	—
帯状疱疹	3 (4.7)	—	1 (5.0)	—	—
単純疱疹	1 (1.6)	—	—	—	—
口唇疱疹	1 (1.6)	—	—	—	—
低γ-グロブリン血症	1 (1.6)	—	—	—	—

1-2. 切り換え投与試験

副作用発現頻度 (%)							
副作用等の種類	腎移植 比較試験	腎移植 オープン試験	肝移植	ベーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
評価対象例数	55	11	12	30	27	19	31
副作用発現例数	8	2	1	3	9	3	3
*副作用発現率 (%)	14.5	18.2	8.3	10.0	33.3	15.8	9.7
皮膚・皮膚付属器障害							
蕁麻疹	—	—	—	—	—	1 (5.3)	—
中枢・末梢神経系障害							
多発性神経炎	—	—	—	—	—	1 (5.3)	—
消化管障害							
口内炎	1 (1.8)	—	—	—	—	—	—
歯肉増生	1 (1.8)	—	—	—	—	—	—
嘔気	—	—	—	—	1 (3.7)	—	—
嘔吐	—	—	—	—	1 (3.7)	—	—
食思不振	—	—	—	—	—	1 (5.3)	—
糜爛性胃炎	1 (1.8)	—	—	—	—	—	—
腹痛	—	—	—	1 (3.3)	—	1 (5.3)	—
下痢	—	—	—	2 (6.7)	—	—	—
心・血管障害 (一般)							
高血圧	—	—	—	1 (3.3)	—	—	—
血圧上昇	—	—	—	—	5 (18.5)	—	1 (3.2)
心拍数・心リズム障害							
動悸	1 (1.8)	—	—	—	—	—	—
泌尿器系障害							
血中クレアチニン上昇	—	1 (9.1)	—	—	—	—	2 (6.5)
尿異常	1 (1.8)	—	—	—	—	—	—
腎毒性	—	1 (9.1)	—	—	—	—	—
一般的全身障害							
発熱	—	—	1 (8.3)	—	—	—	—
微熱	1 (1.8)	—	—	—	—	—	—
熱感	1 (1.8)	—	—	—	—	—	—
下肢浮腫	—	—	—	—	1 (3.7)	—	—
抵抗機構障害							
白癬	—	—	—	—	1 (3.7)	—	—
上気道感染	1 (1.8)	—	—	—	—	—	—
帯状疱疹	2 (3.6)	—	—	—	—	—	—
かぜ症候群	1 (1.8)	—	—	—	1 (3.7)	—	—
炎症性粉瘤	—	—	—	—	1 (3.7)	—	—

* : 副作用発現例数/評価対象例数 (%)

2. ネオラル臨床検査値異常集計成績（承認時まで）

2-1. 新規投与試験

異常変動項目	発現例数 / 対象例数 (%)				
	腎移植 オープン試験	ベーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
評価対象例数	64	17	20	9	25
臨床検査値異常発現例数	37	11	7	8	10
*臨床検査値異常発現率 (%)	57.8	64.7	35.0	88.9	40.0
肝臓・胆管系障害					
総ビリルビン	6/64 (9.4)	1/17 (5.9)	0/20	3/9 (33.3)	0/21
AST(GOT)	2/63 (3.2)	2/17 (11.8)	0/20	2/9 (22.2)	0/25
ALT(GPT)	4/64 (6.3)	2/17 (11.8)	1/20 (5.0)	3/9 (33.3)	0/25
γ-GTP	5/64 (7.8)	2/17 (11.8)	1/20 (5.0)	3/9 (33.3)	—
代謝・栄養障害					
総コレステロール	14/62 (22.6)	3/17 (17.6)	0/20	0/9	—
トリグリセリド	10/60 (16.7)	1/17 (5.9)	0/20	0/9	—
ALP	11/63 (17.5)	1/17 (5.9)	2/20 (10.0)	2/9 (22.2)	4/24 (16.7)
LDH	6/63 (9.5)	0/17	0/20	4/9 (44.4)	—
総蛋白	—	—	—	1/9 (11.1)	—
血糖(空腹時)	2/57 (3.5)	0/16	0/20	1/8 (12.5)	0/20
糖(尿)	2/59 (3.4)	0/14	0/20	0/7	—
尿酸	13/63 (20.6)	2/17 (11.8)	0/20	1/8 (12.5)	3/25 (12.0)
CK(CPK)	—	2/17 (11.8)	—	—	—
K	1/64 (1.6)	0/17	0/20	0/9	1/25 (4.0)
Mg	2/45 (4.4)	3/17 (17.6)	1/20 (5.0)	4/7 (57.1)	3/17 (17.6)
Ca	3/64 (4.7)	0/17	0/20	0/8	0/25
P	3/64 (4.7)	0/17	0/20	1/8 (12.5)	0/23
赤血球障害					
赤血球	4/64 (6.3)	1/17 (5.9)	0/20	—	0/25
ヘモグロビン	3/64 (4.7)	2/17 (11.8)	0/20	—	0/25
ヘマトクリット	3/64 (4.7)	2/17 (11.8)	0/20	—	0/25
白血球・網内系障害					
白血球	7/64 (10.9)	0/17	0/20	—	0/25
血小板・出血凝血障害					
血小板	1/64 (1.6)	0/17	0/20	—	3/25 (12.0)
泌尿器系障害					
血清クレアチニン	—	1/17 (5.9)	1/20 (5.0)	1/9 (11.1)	—
BUN	—	4/17 (23.5)	3/20 (15.0)	1/9 (11.1)	—
蛋白(尿)	3/59 (5.1)	1/14 (7.1)	0/20	1/7 (14.3)	—
血中βマイクログロブリン	—	3/17 (17.6)	—	—	—
尿中βマイクログロブリン	—	1/14 (7.1)	—	—	—
一般の全身障害					
CRP	—	1/17 (5.9)	—	1/9 (11.1)	—

*：臨床検査値異常発現例数/評価対象例数 (%)

2-2. 切り換え投与試験

異常変動項目	発現例数 / 対象例数 (%)						
	腎移植 比較試験	腎移植 オープン試験	肝移植	ペーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
評価対象例数	55	11	12	30	27	19	31
臨床検査値異常発現例数	11	1	3	15	6	4	4
*臨床検査値異常発現率 (%)	20.0	9.1	25.0	50.0	22.2	21.1	12.9
肝臓・胆管系障害							
総ビリルビン	1/53 (1.9)	0/11	0/12	0/30	0/27	0/18	1/24 (4.2)
AST(GOT)	2/54 (3.7)	0/11	0/12	3/30(10.0)	1/27(3.7)	1/18(5.6)	0/31
ALT(GPT)	4/55 (7.3)	0/11	0/12	3/30(10.0)	1/27(3.7)	1/19(5.3)	0/31
γ-GTP	2/52 (3.8)	0/11	0/12	4/30(13.3)	0/27	1/19(5.3)	—
代謝・栄養障害							
総コレステロール	0/52	0/11	0/12	0/30	0/27	1/17(5.9)	—
トリグリセリド	2/51 (3.9)	0/11	0/12	3/30(10.0)	1/27(3.7)	0/15	—
ALP	2/50 (4.0)	0/11	1/12(8.3)	1/30(3.3)	0/27	1/18(5.6)	0/30
LDH	1/54 (1.9)	0/11	0/12	0/30	1/27(3.7)	2/19(10.5)	—
糖(尿)	1/52 (1.9)	0/11	0/12	0/28	0/27	0/14	—
尿酸	1/55 (1.8)	1/11(9.1)	0/12	2/30(6.7)	2/27(7.4)	0/19	2/30(6.7)
CK(CPK)	—	—	—	2/30(6.7)	—	—	—
赤血球障害							
赤血球	1/55 (1.8)	0/11	0/12	0/30	0/27	—	1/31(3.2)
ヘモグロビン	1/55 (1.8)	0/11	0/12	1/30(3.3)	0/27	—	1/31(3.2)
ヘマトクリット	1/55 (1.8)	0/11	0/12	1/30(3.3)	0/27	—	1/31(3.2)
白血球・網内系障害							
白血球	2/55 (3.6)	0/11	0/12	0/30	0/27	—	1/31(3.2)
血小板・出血凝血障害							
血小板	0/55	0/11	0/12	0/30	0/27	—	1/31(3.2)
泌尿器系障害							
血清クレアチニン	—	—	0/12	2/30(6.7)	2/27(7.4)	1/19(5.3)	—
BUN	—	—	2/12(16.7)	6/30(20.6)	2/27(7.4)	0/19	—
蛋白(尿)	0/51	0/11	0/12	1/28(3.6)	1/27(3.7)	0/14	—
血中βマイクログロブリン	—	—	—	2/28(7.1)	—	—	—
尿中βマイクログロブリン	—	—	—	1/29(3.4)	—	—	—
一般の全身障害							
CRP	—	—	—	1/30(3.3)	—	1/18(5.6)	—

* : 臨床検査値異常発現例数/評価対象例数 (%)

3. ネオール 副作用集計成績（アトピー性皮膚炎 承認時まで）

評価対象例数	205
副作用発現例数 副作用などの種類	123
*副作用発現率 (%)	60
副作用発現頻度 (%)	
副作用などの種類	アトピー性皮膚炎
感染症および寄生虫症	
咽頭炎	2 (1.0)
インフルエンザ	2 (1.0)
ウイルス性結膜炎	1 (0.5)
ウイルス性腸炎	1 (0.5)
外耳炎	1 (0.5)
カボジ水痘様発疹	6 (2.9)
急性副鼻腔炎	1 (0.5)
せつ	3 (1.5)
単純ヘルペス	7 (3.4)
爪囲炎	1 (0.5)
鼻咽頭炎	11 (5.4)
皮膚感染	1 (0.5)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5)
ヘルペス性角膜炎	1 (0.5)
麦粒腫	1 (0.5)
毛包炎	21 (10.2)
感染	2 (1.0)
带状疱疹	2 (1.0)
尿路感染	1 (0.5)
膿痂疹	3 (1.5)
膿痂疹性湿疹	2 (1.0)
膀胱炎	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
皮膚乳頭腫	2 (1.0)
血液およびリンパ系障害	
リンパ節症	2 (1.0)
顎下リンパ節炎	1 (0.5)
代謝および栄養障害	
低マグネシウム血症	1 (0.5)
食欲不振	1 (0.5)
神経系障害	
傾眠	1 (0.5)
感覚鈍麻	2 (1.0)
頭痛	7 (3.4)
振戦	2 (1.0)
眼障害	
アレルギー性結膜炎	2 (1.0)
角膜びらん	1 (0.5)
眼瞼浮腫	1 (0.5)
結膜炎	3 (1.5)
網膜静脈閉塞	1 (0.5)
耳および迷路障害	
乗酔酔い	1 (0.5)
血管障害	
末梢冷感	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
上気道の炎症	1 (0.5)
喘息	4 (2.0)
鼻漏	1 (0.5)
口腔咽頭痛（咽喉頭疼痛）	6 (2.9)
胃腸障害	
胃炎	1 (0.5)
腹部不快感	1 (0.5)
悪心	7 (3.4)
胃不快感	2 (1.0)
下痢	5 (2.4)
口内炎	2 (1.0)
消化不良	1 (0.5)
上腹部痛	6 (2.9)
腹痛	2 (1.0)
腹部膨満	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.5)

*：副作用発現例数/評価対象例数(%)

副作用発現頻度 (%)	
副作用などの種類	アトピー性皮膚炎
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	7 (3.4)
白斑	1 (0.5)
酒さ	1 (0.5)
蕁麻疹	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	1 (0.5)
筋痙縮	1 (0.5)
腎および尿路障害	
腎障害	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態	
胸痛	1 (0.5)
倦怠感	3 (1.5)
腫脹	1 (0.5)
疼痛	1 (0.5)
熱感	1 (0.5)
発熱	6 (2.9)
臨床検査	
C-反応性蛋白増加	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 (4.4)
好酸球数増加	3 (1.5)
好中球数減少	1 (0.5)
好中球数増加	6 (2.9)
単球数増加	7 (3.4)
尿中蛋白陽性	6 (2.9)
尿中ウロビリリン陽性	3 (1.5)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	1 (0.5)
リンパ球数減少	6 (2.9)
リンパ球数増加	1 (0.5)
血小板数増加	2 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.0)
血中カリウム減少	1 (0.5)
血中カリウム増加	4 (2.0)
血中クレアチニン増加	4 (2.0)
血中コレステロール減少	1 (0.5)
血中コレステロール増加	5 (2.4)
血中トリグリセリド減少	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	18 (8.8)
血中ビリルビン増加	18 (8.8)
血中ブドウ糖増加	4 (2.0)
血中マグネシウム減少	9 (4.4)
血中リン減少	1 (0.5)
血中リン増加	6 (2.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)
血中尿酸増加	9 (4.4)
血中尿素増加	5 (2.4)
尿沈渣陽性	2 (1.0)
白血球数増加	9 (4.4)
白血球数減少	4 (2.0)
最低血圧上昇	1 (0.5)
血圧上昇	6 (2.9)
血中アミラーゼ増加	2 (1.0)
血中カルシウム減少	1 (0.5)

4. ネオール 副作用集計成績（再生不良性貧血 承認時まで）

評価対象例数	10
副作用発現例数 副作用などの種類	8
*副作用発現率（%）	80
副作用発現頻度（%）	
副作用などの種類	再生不良性貧血
感染症および寄生虫症	
口腔ヘルペス	1 (10.0)
口腔感染	1 (10.0)
肺炎	1 (10.0)
代謝および栄養障害	
脂質異常症	1 (10.0)
低マグネシウム血症	1 (10.0)
神経系障害	
頭痛	3 (30.0)
麻痺	1 (10.0)
血管障害	
高血圧	2 (20.0)
胃腸障害	
悪心	3 (30.0)
消化不良	1 (10.0)
肝胆道系障害	
肝機能異常	1 (10.0)
肝損傷	1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	1 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	
筋肉痛	1 (10.0)
腎および尿路障害	
腎機能障害	2 (20.0)
腎障害	1 (10.0)
全身障害および投与局所様態	
浮腫	1 (10.0)
末梢性浮腫	1 (10.0)
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0)
血中ビリルビン増加	2 (20.0)
アミラーゼ増加	1 (10.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)

*：副作用発現例数/評価対象例数(%)

5. ネオール 副作用集計成績（川崎病の急性期 承認時まで）

評価対象例数	87
副作用発現例数	12
*副作用発現率（%）	13.8

器官別分類	副作用などの種類	副作用発現例数（%）
血液およびリンパ系障害		1 (1.1)
	好中球減少症	1 (1.1)
胃腸障害		4 (4.6)
	腹部膨満	1 (1.1)
	口唇乾燥	1 (1.1)
	嘔吐	2 (2.3)
肝胆道系障害		1 (1.1)
	肝機能異常	1 (1.1)
感染症および寄生虫症		3 (2.3)
	胃腸炎	1 (1.1)
	膿痂疹	1 (1.1)
	感染性腸炎	1 (1.1)
臨床検査		3 (3.4)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)
	脂質異常	1 (1.1)
	血小板数減少	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (1.1)
	上気道の炎症	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害		3 (3.4)
	蕁麻疹	3 (3.4)
血液障害		3 (3.4)
	川崎病	3 (3.4)

*：副作用発現例数/評価対象例数(%)

6. ネオラル・サンディミュン副作用集計成績

(その1)

副作用等の種類	腎移植	肝移植	骨髄移植	ベーチェット病	乾癬	再生不良性貧血・赤芽球癆	ネフローゼ症候群
調査症例数	2414	50	218	442	1756	418	1477
副作用発現例数	662	14	126	308	454	204	362
*副作用発現率 (%)	27.42	28.00	57.80	69.68	25.85	48.80	24.51
感染症および寄生虫症							
鼻咽頭炎	2(0.08)	—	—	—	8(0.46)	—	—
咽頭炎	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
肺炎	3(0.12)	—	—	—	1(0.06)	6(1.44)	10(0.68)
感染	3(0.12)	—	—	—	1(0.06)	7(1.67)	3(0.20)
带状疱疹	6(0.25)	—	—	—	3(0.17)	2(0.48)	1(0.07)
単純ヘルペス	1(0.04)	—	—	—	—	3(0.72)	—
ヘルペスウイルス感染	1(0.04)	—	—	—	—	3(0.72)	—
ヘルペス脳炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
口腔ヘルペス	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
毛包炎	—	—	—	—	15(0.85)	—	1(0.07)
尿路感染	6(0.25)	—	—	—	—	—	1(0.07)
膀胱炎	4(0.17)	—	—	1(0.23)	—	—	1(0.07)
サイトメガロウイルス感染	12(0.50)	—	—	—	—	—	—
サイトメガロウイルス性胃炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
サイトメガロウイルス性胃腸炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
敗血症	—	—	—	—	—	9(2.15)	—
膿瘍	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
せつ	—	—	—	—	2(0.11)	—	—
口腔カンジダ症	1(0.04)	—	—	—	—	—	4(0.27)
カンジダ症	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
食道カンジダ症	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
気管支炎	—	—	—	—	—	1(0.24)	3(0.20)
髄膜炎	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
上気道感染	1(0.04)	—	—	—	1(0.06)	—	1(0.07)
扁桃炎	—	—	—	1(0.23)	1(0.06)	—	—
腎盂腎炎	—	—	—	—	1(0.06)	—	1(0.07)
ウイルス感染	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
ウイルス性網膜炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
肺感染	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
細菌感染	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
真菌感染	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
白癬感染	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
全身性真菌症	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
皮膚真菌感染	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
乳腺炎	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
結核性胸膜炎	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
耳下腺炎	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
水痘	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
クロストリジウム性大腸炎	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
皮下組織膿瘍	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
播種性結核	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
リンパ節結核	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
感染性表皮嚢胞	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
肺膿瘍	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
顎膿瘍	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
肝膿瘍	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
膿胸	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
膿皮症	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
手足口病	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)							
骨髄異形成症候群	—	—	—	—	—	4(0.96)	—
肝の悪性新生物	—	—	—	—	—	2(0.48)	—
急性骨髄性白血病	—	—	—	—	—	2(0.48)	—
リンパ腫	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
偽リンパ腫	—	1(2.00)	—	—	—	—	—
胃癌	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
急性白血病	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
骨転移	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
大腸癌	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
卵巣転移	—	—	—	—	—	—	1(0.07)

*: 副作用発現例数/調査症例数(%)

副作用等の種類	腎移植	肝移植	骨髄移植	ペーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
血液およびリンパ系障害							
貧血	—	—	3(1.38)	3(0.68)	9(0.51)	—	5(0.34)
溶血性貧血	—	—	1(0.46)	—	—	—	—
鉄欠乏性貧血	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
正色索性正球性貧血	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
赤血球増加症	3(0.12)	—	—	—	—	—	—
白血球減少症	11(0.46)	—	—	1(0.23)	2(0.11)	—	—
顆粒球減少症	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
白血球増加症	1(0.04)	—	—	4(0.90)	—	—	—
リンパ球増加症	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
好酸球増加症	—	1(2.00)	—	—	—	—	—
血小板減少症	1(0.04)	2(4.00)	1(0.46)	—	3(0.17)	—	1(0.07)
骨髄機能不全	—	1(2.00)	7(3.21)	—	—	—	—
溶血性尿毒症症候群	2(0.08)	—	2(0.92)	—	—	—	—
汎血球減少症	—	—	2(0.92)	—	—	—	—
凝血異常	—	—	1(0.46)	—	—	—	—
免疫系障害							
ペーチェット症候群	—	—	—	10(2.26)	—	—	—
過敏症	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
低γグロブリン血症	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
代謝および栄養障害							
糖尿病	66(2.73)	—	—	—	1(0.06)	1(0.24)	1(0.07)
高血糖	6(0.25)	—	—	—	1(0.06)	2(0.48)	—
食欲不振	—	—	—	14(3.17)	10(0.57)	8(1.91)	4(0.27)
食欲減退	1(0.04)	—	—	1(0.23)	—	1(0.24)	—
高尿酸血症	8(0.33)	—	—	3(0.68)	10(0.57)	3(0.72)	13(0.88)
高脂血症	21(0.87)	—	—	3(0.68)	5(0.28)	3(0.72)	—
高コレステロール血症	2(0.08)	—	—	—	1(0.06)	1(0.24)	1(0.07)
高カリウム血症	10(0.41)	1(2.00)	—	2(0.45)	1(0.06)	4(0.96)	1(0.07)
低カリウム血症	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
低マグネシウム血症	—	—	2(0.92)	1(0.23)	5(0.28)	4(0.96)	—
高クロール血症	4(0.17)	—	—	—	—	—	—
耐糖能障害	4(0.17)	—	—	—	—	—	—
低蛋白血症	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
体液貯留	—	—	3(1.38)	—	—	—	—
アシドーシス	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
テタニー	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
高カルシウム血症	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
肥満	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
精神障害							
不眠症	—	—	—	—	1(0.06)	1(0.24)	1(0.07)
感情不安定	1(0.04)	—	—	—	1(0.06)	—	—
不快気分	—	—	—	—	—	—	2(0.14)
摂食障害	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
パニック発作	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
気分変調性障害	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
神経症	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
精神障害	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
被害妄想	1(0.04)	—	—	—	—	—	—

副作用等の種類	腎移植	肝移植	骨髄移植	ペーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球病	ネフローゼ 症候群
神経系障害							
振戦	107(4.27)	—	9(4.13)	4(0.90)	3(0.17)	6(1.44)	12(0.81)
頭痛	2(0.08)	—	—	10(2.26)	14(0.80)	5(1.20)	16(1.08)
感覚鈍麻	3(0.12)	—	—	25(5.66)	9(0.51)	6(1.44)	2(0.14)
浮動性めまい	3(0.12)	—	—	6(1.36)	8(0.46)	—	—
痙攣	3(0.12)	—	—	1(0.23)	—	1(0.24)	2(0.14)
神経学的症状	—	—	—	6(1.36)	—	—	—
味覚異常	—	—	—	—	1(0.06)	2(0.48)	—
脳梗塞	—	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
脳出血	—	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
傾眠	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
灼熱感	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
多発ニューロパチー	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
運動障害	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
意識変容状態	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
眼振	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
錯感覚	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
失声症	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
手根管症候群	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
睡眠時無呼吸症候群	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
大発作痙攣	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
知覚過敏	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
白質脳症	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
眼障害							
眼瞼浮腫	—	—	—	—	2(0.11)	—	—
網膜障害	—	—	1(0.46)	—	—	—	—
ブドウ膜炎	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
眼の異常感	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
眼精疲労	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
眼瞼痙攣	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
白内障	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
耳および迷路障害							
耳鳴	—	—	—	6(1.36)	2(0.11)	—	—
難聴	—	—	—	2(0.45)	—	—	—
心臓障害							
動悸	3(0.12)	—	—	2(0.45)	7(0.40)	—	1(0.07)
洞性頻脈	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
心筋症	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
血管障害							
高血圧	65(2.69)	2(4.00)	8(3.67)	14(3.17)	54(3.08)	8(1.91)	55(3.72)
拡張期高血圧	—	—	1(0.46)	—	1(0.06)	—	—
ほてり	1(0.04)	—	—	3(0.68)	5(0.28)	—	—
潮紅	1(0.04)	—	—	—	7(0.40)	—	1(0.07)
ショック	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
咽喉頭疼痛	—	—	—	2(0.45)	—	1(0.24)	—
上気道の炎症	2(0.08)	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
咽喉刺激感	—	—	—	—	2(0.11)	—	—
しゃっくり	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
過換気	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
間質性肺疾患	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
呼吸困難	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
呼吸障害	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
低酸素症	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
肺梗塞	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
肺出血	—	—	—	—	—	1(0.24)	—

副作用等の種類	腎移植	肝移植	骨髄移植	ペーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
胃腸障害							
悪心	3(0.12)	—	4(1.83)	18(4.07)	15(0.85)	15(3.59)	9(0.61)
嘔吐	1(0.04)	—	3(1.38)	8(1.81)	5(0.28)	3(0.72)	1(0.07)
歯肉肥厚	32(1.33)	—	1(0.46)	19(4.30)	8(0.46)	3(0.72)	11(0.74)
歯肉腫脹	4(0.17)	2(4.00)	—	1(0.23)	—	5(1.20)	4(0.27)
歯肉増殖	2(0.08)	—	1(0.46)	5(1.13)	1(0.06)	—	1(0.07)
上腹部痛	5(0.21)	—	1(0.46)	6(1.36)	14(0.80)	1(0.24)	1(0.07)
腹痛	2(0.08)	—	—	11(2.49)	14(0.80)	2(0.48)	6(0.41)
下痢	19(0.79)	—	2(0.92)	21(4.75)	13(0.74)	2(0.48)	5(0.34)
胃不快感	1(0.04)	—	—	14(3.17)	22(1.25)	3(0.72)	1(0.07)
腹部不快感	—	—	—	2(0.45)	1(0.06)	—	1(0.07)
歯肉炎	4(0.17)	—	—	8(1.81)	—	2(0.48)	—
腹部膨満	2(0.08)	—	—	1(0.23)	3(0.17)	2(0.48)	2(0.14)
口内炎	3(0.12)	—	—	—	3(0.17)	1(0.24)	2(0.14)
アフタ性口内炎	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
胃腸障害	—	—	—	8(1.81)	—	—	—
胃腸出血	7(0.29)	—	—	—	—	—	—
出血性腸炎	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
消化不良	1(0.04)	—	—	—	4(0.23)	—	—
胃潰瘍	1(0.04)	—	—	—	1(0.06)	—	3(0.20)
胃十二指腸潰瘍	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
十二指腸潰瘍	3(0.12)	—	—	—	—	—	—
消化性潰瘍	—	—	—	2(0.45)	1(0.06)	—	—
胃炎	—	—	—	1(0.23)	—	2(0.48)	—
びらん性胃炎	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
口の感覚鈍麻	1(0.04)	—	—	1(0.23)	2(0.11)	—	—
歯肉出血	1(0.04)	—	—	1(0.23)	—	1(0.24)	—
舌炎	—	—	—	—	—	2(0.48)	—
イレウス	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
麻痺性イレウス	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
おくび	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
便秘	—	—	—	1(0.23)	—	1(0.24)	2(0.14)
メレナ	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
逆流性食道炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
急性膵炎	11(0.46)	—	1(0.46)	—	—	—	—
慢性膵炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
出血性膵炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
膵酵素異常	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
憩室穿孔	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
口唇炎	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
歯周炎	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
心窩部不快感	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
舌萎縮	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
腹膜炎	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
肝胆道系障害							
肝機能異常	50(2.07)	—	2(0.92)	30(6.79)	16(0.91)	6(1.44)	10(0.68)
肝障害	66(2.73)	—	5(2.29)	14(3.17)	1(0.06)	7(1.67)	7(0.47)
高ビリルビン血症	3(0.12)	—	—	—	1(0.06)	3(0.72)	2(0.14)
黄疸	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
肝炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
肝硬変	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
アルコール性肝疾患	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
急性胆嚢炎	—	—	—	—	—	1(0.24)	—

副作用等の種類	腎移植	肝移植	骨髄移植	ペーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球病	ネフローゼ 症候群
皮膚および皮下組織障害							
多毛症	107(4.43)	3(6.00)	47(21.56)	83(18.78)	46(2.62)	21(5.02)	56(3.79)
ざ瘡	1(0.04)	—	—	—	—	2(0.48)	1(0.07)
脱毛症	1(0.04)	—	—	1(0.23)	3(0.17)	—	7(0.47)
円形脱毛症	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
紅斑	3(0.12)	—	—	—	1(0.06)	1(0.24)	1(0.07)
全身紅斑	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
発疹	—	—	1(0.46)	—	2(0.11)	—	2(0.14)
全身性皮疹	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
蕁麻疹	—	—	—	—	—	1(0.24)	2(0.14)
固定疹	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
色素沈着障害	—	—	4(1.83)	—	—	—	1(0.07)
黒子	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
そう痒症	2(0.08)	—	1(0.46)	—	—	—	—
皮膚乾燥	—	—	—	1(0.23)	1(0.06)	—	—
多汗症	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
寝汗	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
過角化	—	—	1(0.46)	—	—	—	—
顔面腫脹	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
爪の障害	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
点状出血	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
皮膚変色	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
毛髪成長異常	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
毛髪変色	—	—	—	—	—	—	2(0.14)
筋骨格系および結合組織障害							
関節痛	—	—	—	3(0.68)	1(0.06)	1(0.24)	2(0.14)
筋肉痛	—	—	—	2(0.45)	1(0.06)	1(0.24)	1(0.07)
筋痙縮	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
筋骨格硬直	1(0.04)	—	—	—	1(0.06)	—	—
背部痛	—	—	—	—	—	—	2(0.14)
四肢不快感	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
ミオパチー	—	—	—	2(0.45)	—	—	—
横紋筋融解	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
関節炎	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
筋力低下	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
骨壊死	5(0.21)	—	—	—	—	—	—
腎および尿路障害							
腎障害	198(8.20)	—	38(17.43)	32(7.24)	4(0.23)	16(3.83)	3(0.20)
腎機能障害	14(0.58)	—	16(7.34)	32(7.24)	9(0.51)	15(3.59)	41(2.78)
中毒性ネフロパシー	5(0.21)	—	—	—	1(0.06)	—	—
腎不全	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
急性腎不全	—	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
高窒素血症	—	—	1(0.46)	1(0.23)	1(0.06)	—	—
出血性膀胱炎	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
腎症	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
腎尿管壊死	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
腎尿管障害	1(0.04)	—	—	—	—	—	1(0.07)
葉状糸球体硬化症	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
尿路結石	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
糖尿	8(0.33)	—	—	—	—	—	—
血尿	—	—	—	—	—	—	2(0.14)
多尿	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
頻尿	—	—	—	2(0.45)	2(0.11)	—	1(0.07)
乏尿	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
尿異常	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
生殖系および乳房障害							
女性化乳房	1(0.04)	—	—	2(0.45)	—	—	—
性功能不全	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
前立腺障害	1(0.04)	—	—	—	—	—	—

副作用等の種類	腎移植	肝移植	骨髄移植	ペーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
全身障害および投与局所様態							
熱感	12(0.50)	—	1(0.46)	41(9.28)	1(0.06)	3(0.72)	—
発熱	9(0.37)	2(4.00)	—	12(2.71)	3(0.17)	4(0.96)	4(0.27)
倦怠感	5(0.21)	—	—	23(5.20)	20(1.14)	5(1.20)	2(0.14)
無力症	—	—	—	3(0.68)	3(0.17)	—	—
浮腫	1(0.04)	—	4(1.83)	—	3(0.17)	9(2.15)	2(0.14)
末梢性浮腫	1(0.04)	—	1(0.46)	—	9(0.51)	—	—
顔面浮腫	—	—	—	—	1(0.06)	1(0.24)	2(0.14)
胸部不快感	3(0.12)	—	—	1(0.23)	—	—	—
薬物相互作用	—	—	—	1(0.23)	—	—	1(0.07)
異常感	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
胸痛	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
口渇	—	—	—	2(0.45)	—	—	—
疲労	—	—	—	1(0.23)	1(0.06)	—	—
歩行障害	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
悪寒	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
冷感	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
治癒不良	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
疾患進行	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
臨床検査							
血中尿素増加	—	4(8.00)	3(1.38)	43(9.73)	35(1.99)	23(5.50)	8(0.54)
血中クレアチニン増加	14(0.58)	—	5(2.29)	10(2.26)	24(1.37)	30(7.18)	32(2.17)
血中クレアチニン異常	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
血圧上昇	9(0.37)	—	—	2(0.45)	74(4.21)	8(1.91)	8(0.54)
最低血圧上昇	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
血圧低下	—	—	—	—	1(0.06)	1(0.24)	—
血中アルカリホスファターゼ増加	18(0.75)	1(2.00)	—	23(5.20)	8(0.46)	4(0.96)	31(2.10)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	19(0.79)	—	—	30(6.79)	11(0.63)	12(2.87)	4(0.27)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13(0.54)	—	—	24(5.43)	8(0.46)	10(2.39)	1(0.07)
トランスアミナーゼ上昇	—	—	—	1(0.23)	—	—	1(0.07)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7(0.29)	—	—	7(1.58)	2(0.11)	4(0.96)	—
肝機能検査異常	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
肝酵素上昇	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
血中トリグリセリド増加	12(0.50)	—	—	4(0.90)	5(0.28)	1(0.24)	2(0.14)
血中コレステロール増加	15(0.62)	—	—	3(0.68)	1(0.06)	2(0.48)	—
脂質増加	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
血中トリグリセリド減少	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
血中コレステロール減少	1(0.04)	—	—	1(0.23)	—	—	—
血中尿酸増加	15(0.62)	—	—	14(3.17)	7(0.40)	1(0.24)	10(0.68)
血中尿酸減少	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
血中ビリルビン増加	7(0.29)	—	—	1(0.23)	10(0.57)	11(2.63)	3(0.20)
抱合ビリルビン増加	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
血中非抱合ビリルビン増加	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
血中乳酸脱水素酵素増加	9(0.37)	—	—	2(0.45)	3(0.17)	16(3.83)	2(0.14)
β2ミクログロブリン増加	—	—	—	21(4.75)	—	—	—
尿中β2ミクログロブリン増加	—	—	—	3(0.68)	—	—	1(0.07)
血中マグネシウム減少	2(0.08)	—	—	3(0.68)	1(0.06)	4(0.96)	3(0.20)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	—	—	15(3.39)	—	—	1(0.07)
尿中蛋白陽性	3(0.12)	—	—	3(0.68)	1(0.06)	2(0.48)	1(0.07)
血中カリウム増加	1(0.04)	—	—	3(0.68)	4(0.23)	1(0.24)	1(0.07)
ヘモグロビン減少	4(0.17)	—	—	4(0.90)	—	—	2(0.14)
ヘモグロビン増加	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
ヘマトクリット減少	4(0.17)	—	—	4(0.90)	—	—	1(0.07)
ヘマトクリット増加	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
赤血球数減少	5(0.21)	—	—	—	1(0.06)	—	1(0.07)
赤血球数増加	3(0.12)	—	—	1(0.23)	—	—	—
白血球数増加	8(0.33)	—	—	—	—	—	3(0.20)
白血球数減少	3(0.12)	—	—	—	—	2(0.48)	—
血小板数増加	—	—	—	1(0.23)	—	—	5(0.34)
血小板数減少	2(0.08)	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
血中ブドウ糖増加	2(0.08)	—	—	—	2(0.11)	1(0.24)	1(0.07)
尿中ブドウ糖陽性	5(0.21)	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
血中アミラーゼ増加	11(0.46)	—	—	—	—	—	—

副作用等の種類	腎移植	肝移植	骨髄移植	ペーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
臨床検査							
血中リン増加	2(0.08)	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
血中リン減少	3(0.12)	—	—	—	—	—	—
C-反応性蛋白増加	—	—	—	2(0.45)	—	6(1.44)	1(0.07)
体重増加	—	—	2(0.92)	2(0.45)	—	3(0.72)	—
体重減少	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
腎クリアチニン・クリアランス減少	—	—	—	—	—	1(0.24)	6(0.41)
尿量減少	—	—	4(1.83)	—	—	1(0.24)	—
血中カルシウム増加	3(0.12)	—	—	—	—	—	—
β-NアセチルDグルコサミナーゼ増加	—	—	—	1(0.23)	—	—	2(0.14)
出血時間延長	—	—	—	2(0.45)	—	—	—
心拍数増加	—	—	—	1(0.23)	1(0.06)	—	—
総蛋白減少	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
眼圧上昇	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
血中鉄減少	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
尿酸素増加	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
傷害、中毒および処置合併症							
大腿骨頸部骨折	—	—	—	—	—	1(0.24)	—

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

NEO00021ZG0002(DK)