

ciclosporin (JP)

シクロスポリン

免疫抑制剤

131,399

【基本添付文書】内服用はネオオラル2022年2月改訂、注射はサンディミュン2020年2月改訂、点眼液はパピロックミニ2018年7月改訂

【製品】規 制 等：(製) (処方) 《サンディミュン注射液・内用液 1985.11.05承認》

サンディミュン Sandimmun 内用液10% 点滴静注用(注射液)

250mg (ノバルティス)

シクロスポリン 細粒17%(分包0.3g) カプセル10・25・50mg (マイラン製薬—サンファーマ、ファイザー)

シクロスポリン カプセル10・25・50mg (サンド 東洋カプセル—沢井 東和薬品 日医工 ビオメディクス—日本ジェネリック、フェルゼン、富士製薬)

ネオオラル Neoral カプセル10・25・50mg 内用液10% (ノバルティス)

パピロックミニ Papilock Mini 点眼液0.1% (0.4mL) (参天)

【組成】〔細粒〕：17%

〔カプセル〕：1カプセル中10mg, 25mg, 50mg

〔内用液〕：1瓶(50mL)中5g。1mLはシクロスポリン100mgに相当

〔注射液〕：1アンプル(5mL)中250mg。(0.5mg/mL生理食塩液)pH：4.5～7.0 浸透圧比：約1

〔点眼液〕：0.1%。pH：6.5～7.5 浸透圧比：1.0～1.1

【効能・効果】〔内服用：ネオオラル、サンド・東洋カプセル・東和薬品・日医工・ビオメディクス・マイラン製薬製造販売品〕：①次の臓器移植における拒絶反応の抑制：腎移植，肝移植，心移植，肺移植，脾移植，小腸移植 ②骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ③パーチェット病(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) ④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，関節症性乾癬 ⑤再生不良性貧血，赤芽球癆 ⑥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) ⑦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) ⑧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) ⑨〔内用液は次も含む〕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) ⑩〔サンド製造販売品を除く〕細胞移植に伴う免疫反応の抑制。

【効能・効果】①再生不良性貧血：診療ガイドライン等の最新の情報を参考に，本剤が適切と判断される患者に投与する。また，寛解例で本剤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 ②ネフローゼ症候群：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 ③全身型重症筋無力症：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 ④アトピー性皮膚炎：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 ⑤〔内用液〕川崎病の急性期 ⑥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 ⑦発病後7日以内に投与を開始することが望ましい

〔内服用：サンディミュン〕：①次の臓器移植における拒絶反応の抑制：腎移植，肝移植，心移植，肺移植，脾移植 ②骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ③パーチェット病(眼症状のある場合) ④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，関節症性乾癬 ⑤再生不良性貧血(重症)，赤芽球癆 ⑥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)。【効能・効果】①再生不良性貧血：16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤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 ②ネフローゼ症候群：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

〔注射〕：①次の臓器移植における拒絶反応の抑制：腎移植，肝移植，心移植，肺移植，脾移植，小腸移植 ②骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

〔点眼液〕：春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)。【効能・効果】①眼結膜巨大乳頭の増殖が認められ抗アレルギー剤により十分な効果が得られないと判断した場合に使用する

〔用法・用量〕シクロスポリンとして

〔内服用：ネオオラル、サンド・東洋カプセル・東和薬品・日医工・ビオメディクス・マイラン製薬製造販売品〕：①腎移植：移植1日前から1日量9～12mg/kgを1日2回に分服し，以後1日2mg/kgずつ減量。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 ②肝移植：移植1日前から1日量14～16mg/kgを1日2回に分服。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 ③心移植，肺移植，脾移植：移植1日前から1日量10～15mg/kgを1日2回に分服。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 ④小腸移植：1日量14～16mg/kgを1日2回に分服。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。ただし，移植1日前から注射剤で開始し，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 ⑤骨髄移植：移植1日前から1日量6～12mg/kgを1日2回に分服し，3～6ヵ月間継続し，その後徐々に減量し中止 ⑥パーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎：1日量5mg/kgを1日2回に分服で開始し，以後1ヵ月ごとに1日1～2mg/kgずつ減量又は増量。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 ⑦乾癬：1日量5mg/kgを2回に分服。効果がみられた場合は1ヵ月ごとに1日1mg/kgずつ減量し，維持量は1日量3mg/kgを標準とする。症状により適宜増減 ⑧再生不良性貧血：1日量6mg/kgを1日2回に分服。患者の状態により適宜増減 ⑨ネフローゼ症候群：次の用量を1日2回に分服。症状により適宜増減 ⑩頻回再発型：成人1日量1.5mg/kg，小児1日量2.5mg/kg ⑪ステロイド抵抗性：成人1日量3mg/kg，小児1日量5mg/kg ⑫全身型重症筋無力症：1日量5mg/kgを1日2回に分服。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。症状により適宜増減 ⑬アトピー性皮膚炎：1日量3mg/kgを1日2回に分服。症状により適宜増減するが，1日量5mg/kgを超えない ⑭〔内用液〕川崎病の急性期：1日量5mg/kgを1日2回に分服，原則5日間分服 ⑮〔サンド製造販売品を除く〕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。【用法・効果】①効能共通 ②サンディミュン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, C_{max})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。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(警告⑥，薬物動態⑩⑪⑫参照) ⑬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(重要な基本的注意⑩参照) ⑭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ヵ月に1回を目安に測定し，投与量を調節する ⑮パ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ヵ月に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 ⑯〔内用液〕急性期の川崎病患者に投与する際には，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(臨床成績⑩参照) ⑰臓器移植：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，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 ⑱再生不良性貧血：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 ⑲ネフローゼ症候群 ⑳本剤の効果は，通常，1～3ヵ月で現れるが，3ヵ月以上継続投与しても効果が現れない場合には中止することが望ましい。また，効果がみられない場合には，その効果が維持できる用量

2 シクロ

まで減量することが望ましい ⑤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。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はいったん中止する ⑥アトピー性皮膚炎：投与期間はできる限り短期間にとどめる。投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行う。8週間の投与でも改善がみられない場合には中止する。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする ⑦〔内服用〕川崎病の急性期：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。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

〔内服用：サンディミュン〕：①腎移植：移植1日前から1日量9～12mg/kgを1日1回又は2回に分服し、以後1日2mg/kgずつ減量。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 ②肝移植：移植1日前から1日量14～16mg/kgを1日2回に分服。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 ③心移植、肺移植、脾移植：移植1日前から1日量10～15mg/kgを1日2回に分服。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 ④骨髄移植：移植1日前から1日量6～12mg/kgを1日1回又は2回に分服し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する ⑤パーチェット病：1日量5mg/kgを1日1回又は2回に分服で開始し、以後1ヵ月ごとに1日1～2mg/kgずつ減量又は増量。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 ⑥乾癬：1日量5mg/kgを2回に分服。効果がみられた場合は1ヵ月ごとに1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。症状により適宜増減 ⑦再生不良性貧血：1日量6mg/kgを1日2回に分服。症状により適宜増減。罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい ⑧ネフローゼ症候群：次の用量を1日2回に分服。症状により適宜増減 ⑨頻回再発型：成人1日量1.5mg/kg、小児1日量2.5mg/kg ⑩ステロイド抵抗性：成人1日量3mg/kg、小児1日量5mg/kg。用法関連注意

①効能共通：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(重要な基本的注意②③参照) ②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ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節する ③パーチェット病、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に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 ④臓器移植：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 ⑤再生不良性貧血：投与期間は8～16週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮する ⑥ネフローゼ症候群 ⑦本剤の効果は、通常、1～3ヵ月で現れるが、3ヵ月以上継続投与しても効果がみられない場合には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 ⑧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。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は一旦中止する

〔注射〕：生理食塩液又はブドウ糖注射液で100倍に希釈して点滴静注。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 ①腎移植、骨髄移植、心移植、肺移植、脾移植：移植1日前から1日量3～5mg/kg投与 ②肝移植、小腸移植：移植1日前から1日量4～6mg/kg投与。用法関連注意 ③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、血中トラフ値(trough level)の測定を頻回に行い、投与量を調節する ④臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節する

〔点眼液〕：1回1滴、1日3回点眼

警告 〔内服用〕：①臓器移植における投与は、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 ②アトピー性皮膚炎における投与は、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開始する(特定背景関連注意②③⑦参照) ③本剤はサンディミュン(内服用又はカプセル)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。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。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。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ので、原則として切り換えを行わない。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〔ネオオール〕用法関連注意②③、重要な基本的注意②③、薬物動態②③⑦④参照 〔注射〕：臓器移植における投与は、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

禁忌 〔内服用・注射〕：①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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、アスナプレビル、パニプレビル、グラゾプレビル、ベマフィブラートを投与中の患者(相互作用①参照) 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(特定背景関連注意②③、相互作用②参照) ④生ワクチンを接種しない(相互作用②参照) 〔点眼液〕：①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②眼感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある〕

〔内服用・注射〕：〔重要な基本的注意〕①効能共通 ②〔内服用〕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〔サンディミュン〕用法関連注意②③、〔ネオオール〕用法関連注意②③参照 ③〔内服用〕ネオオール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。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(警告③、薬物動態②③⑦④参照) ④〔内服用〕ネオオールはサンディミュン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、ネオオールとサンディミュンを同時に用いることは避ける(薬物動態②③⑦④参照) ⑤腎・肝・脾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(重大な副作用①②③⑦④参照) ⑥感染症の発現又は増悪に十分注意する(重大な副作用①②③参照) ⑦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(相互作用③、重大な副作用①②③参照) ⑧本剤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 ⑨血圧上昇が現れることがあり、可逆性後白質脳症候群、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、血圧上昇が現れた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行う(重大な副作用①②③参照) ⑩低マグネシウム血症により中枢神経系障害が現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 ⑪〔注射〕まれにショック等の重篤な過敏反応の発現がみられるので、発現を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行う。少量注入開始後は、患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに中止し、適切な処置をとる(重大な副作用①②③参照) ⑫投与に際しては0.1%アドレナリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察する ⑬本剤の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油を含有する医薬品でショックの発現が報告されているので、留意する。また、ポリオキシエチレンヒマシ油を含有する他の製剤で高脂血症がみられたとの報告がある ⑭〔内服用〕パーチェット病：神経パーチェット病症状(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(特定背景関連注意

①②, 重大な副作用^⑨参照) ③〔内服用〕ネフローゼ症候群: 特に腎機能検査値(クレアチニン, BUN等)の変動に注意する ④〔内服用〕アトピー性皮膚炎 ⑤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 ⑥活動性単純ヘルペス感染は, 投与前に治療しておくことが望ましい 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②〔注射〕本人又は両親, 兄弟に気管支喘息, 発疹, 蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者: (重大な副作用^{①②⑦}参照) ③〔注射〕薬物過敏症の既往歴のある患者: (重大な副作用^{①②⑦}参照) ④腎機能障害のある患者: 腎機能が悪化するおそれがある ⑤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 ⑥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 ⑦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 ⑧〔内服用〕PUVA療法を含む紫外線療法中の患者: (相互作用^⑨参照) ⑨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。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現れることがある。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 ⑩〔内服用〕神経バチエット病の患者: 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(重要な基本的注意^⑨参照) ⑪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。また, コルヒチンを服用中の患者には投与しない(禁忌^⑨, 相互作用^⑨参照) ⑫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。また, コルヒチンを服用中の患者には投与しない(禁忌^⑨, 相互作用^⑨参照) ⑬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。動物実験(ラット)で催奇形作用, また, 難産及び産後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 ⑭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 ⑮小児等 ⑯〔内服用〕 ⑰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。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない(警告^⑨参照)。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。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。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 ⑱一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 ⑲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。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%), AI-P上昇(7%前後)の発現が成人(多毛: 2~3%, AI-P上昇: 1%前後)に比べ高かった ⑳〔注射〕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。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 ㉑高齢者: 患者の状態を観察しながら慎重に投与する。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

【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。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ため, 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

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン ・乾燥弱毒生麻しんワクチン ・乾燥弱毒生風しんワクチン ・経口生ポリオワクチン ・乾燥BCG等 (禁忌 ^⑨ 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	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し, 病原性を現す可能性がある
タクロリムス(外用剤を除く) (プログラフ) (禁忌 ^⑨ 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現れやすくなるので併用しない	本剤の代謝が阻害されることが及び副作用が相互に増強されると考えられる
ビタバスタチン(リパロ) ロスバスタチン(クレストール) (禁忌 ^⑨ 参照)	これらの薬剤の血中濃度が上昇(ビタバスタチン: 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)し, 副作用の発現頻度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(トラクリア) (禁忌 ^⑨ 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
アリスケレン(ラジレス) (禁忌 ^⑨ 参照)	アリスケ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ケレンの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ケレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる
アスナプレビル(スンペブラ) (禁忌 ^⑨ 参照)	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある	本剤の有機アニオントランスポート阻害により, これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる
パニプレビル(パニヘップ) グラゾプレビル(グラジナ) (禁忌 ^⑨ 参照)	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある	
ペマフィブラート(パルモディア) (禁忌 ^⑨ 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ト及びCYP3A4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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
〔内服用〕PUVA療法を含む紫外線療法(特定背景関連注意 ^{⑨⑩} 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	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 ・ムロモナブCD3 (OKT3) ・抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)製剤等 (重要な基本的注意 ^{⑨⑩} 参照)	過度の免疫抑制が起こることがある	ともに免疫抑制作用を有するため
ホスカルネット ・アムホテリシンB ・アミノグリコシド系抗生物質	腎障害が現れやすくなるので, 頻回に腎機能検査(クレアチニン, BUN等)を行うなど患	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる

4 シクロ

・ゲンタマイシン ・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 シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ・ベザフィブラート ・フェノフィブラート等	者の状態を十分に観察する	
メルファラン注射剤		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 ・スリンドク ・インドメタシン等	腎障害が現れやすくなるので、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	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる
	高カリウム血症が現れるおそれがあるので、血清カリウム値に注意する	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
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ・ジルチアゼム ・ニカルジピン ・バラパミル マクロライド系抗生物質 ・エリスロマイシン ・ジョサマイシン等 キシブリスチン・ダルホブリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 ・フルコナゾール ・イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 ・リトナビル ・サキナビル等 コピシスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル ステリパントール メトクロプラミド	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。また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用が現れやすくなるので、患者の状態を十分に観察する	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
		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
〔注射〕胆汁酸製剤		本剤は脂溶性薬剤であるため、胆汁酸と混和することにより吸収が増加すると考えられる
アセタゾラミド カルベジローラ ヒドロキシクロロキン メトロナダゾール		機序は不明である
グレープフルーツジュース	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
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 ・フェノバルビタール ・フェニトイン ・カルバマゼピン モダフィニル 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。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意する	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
オクトレオチド ランレオチド パシレオチド		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる

プロブコール		
テルビナフィン		機序は不明である
エトラピリン	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	エトラピ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起ることがある
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	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	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
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロ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、プレドニゾロ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 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	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CYP3A4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porter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		機序は不明である
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤又はパリタプレビル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	リトナビルのCYP3A4阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスporter阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスporter、乳糖耐性蛋白及びP糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる
コルヒチン (禁忌 ^④ 、特定背景関連注意 ^{④⑤} 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	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。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	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
トルバプタン チカグレロル レンパチニブ	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	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
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porter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
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糖蛋白及び乳糖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
グレカプレビル・ピブレクタスビル	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porter、P糖蛋白及び乳糖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
レバグリニド	レバ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、レバグリニドの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、レバ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	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
HMG-CoA還元酵素阻害剤 ・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性腎機能悪化を伴う横紋筋融解症が現れやすいので、患者の状態を十分に観察する	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
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキ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	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる
	高カリウム血症が現れるおそれがあるので、血清カリウム値に注意する	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
アンプリセンタン	本剤との併用によりアンプ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	機序は不明である
不活化ワクチン ・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
ニフェジピン	歯肉肥厚が現れやすい	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 ・スピロノラクトン等 エブレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症が現れるおそれがあるので、血清カリウム値に注意する	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
利尿剤 ・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現れやすいので、血中尿酸値に注意する	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる
プロナセンリン 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
エベロリムス	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	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

	ロリムスの用量調節も行う	機序は不明である
ミコフェノール酸モフェチル	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
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現れた場合に、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現れやすくなると考えられる
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及び高値を示したとの報告がある	機序は不明である

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ③**効能共通** ⑦【注射】**ショック、アナフィラキシー**(頻度不明)：血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等が現れた場合には直ちに中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意^{①②}参照)
 ④**腎障害**(5%以上)：腎機能障害は副作用として高頻度に見られる。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、糸球体ろ過値の低下がみられる。尿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(尿管細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等)が現れることがある。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有毒性のある薬剤(相互作用^{①②}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(重要な基本的注意^{①②}参照) ④**肝障害、肝不全**(1～5%未満)：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全が現れることがあるので、AST、ALT、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行う(重要な基本的注意^{①②}参照) ④**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**(1%未満)：全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状が現れた場合には、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(重要な基本的注意^{①②}参照) 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。(内服用は次を含む：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)。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化が現れることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化する可能性がある(重要な基本的注意^{①②}参照) ④**進行性多巣性白質脳症(PML)**(頻度不明)：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現れた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、中止し、適切な処置を行う ④**BKウイルス腎症**(頻度不明) ②**急性肺炎**(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現れることがあるので、このような場合には減量又は中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意^{①②}参照) ②**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現れることがある ③**溶血性貧血、血小板減少**(各1%未満) ④**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現

れることがあるので、このような場合には減量又は中止し、適切な処置を行う ②**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)発現の可能性が高まることがある(重要な基本的注意①参照) ③〔内服用〕**パーチェット病 神経パーチェット病症状**(1~5%未満): 神経パーチェット病症状(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中止するなど適切な処置を行う(重要な基本的注意②参照) ④〔内服用〕**全身型重症筋無力症 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、このような症状が現れた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行う

⑤その他の副作用(ネオラル内服液・カプセル、サンディミュン内服液・カプセル・注射液に関する使用成績調査を含む)

	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、痤瘡	
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、倦怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症

【過量投与】①**症状**: 悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等 ②**処置**: [内服用] 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

【適用上の注意】〔注射〕薬剤投与時の注意 ①**輸液容器・輸液セットの使用時** ③**ポリ塩化ビニル(PVC)製の輸液容器・輸液セットの使用は避ける**。シクロスポリンはポリ塩化ビニル製の容器・器具に吸着し、また、本剤に含まれるポリオキシエチレンヒマシ油によってポリ塩化ビニルの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート(DEHP)が溶出する ④**ポリカーボネート製の輸液セットの使用はできるだけ避ける**。使用する場合には、三方活栓や延長チューブ等のコネクター部の監視を十分にを行い、ひび割れが確認された場合は、直ちに新しい製品と交換する。本剤はポリオキシエチレンヒマシ油及びエタノールを含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、通常の100倍希釈で、1日目よりそのコネクター部にひび割れが生じるおそれがある。これにより液漏れ等が発生し、必要な投与量が確保されない可能性がある。なお、濃度が高いほどひび割れは発生しやすく、また過度な締め付け及び増し締め等は、ひび割れの発生を助長する要因となる ⑤**シリンジポンプ使用時**: 本剤をシリコンオイルが塗布されたシリンジ内で希釈しない。希釈液がシリコンオイルと接することで浮遊物がみられたとの報告がある ⑥**滴下制御方式の輸液ポンプ使用時**: 滴下制御方式の輸液ポンプを使用すると、ポンプの設定値より実際の流量が少なくなるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。本剤の添加物であるポリオキシエチレンヒマシ油の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の

大きさが小さくなると考えられる 【その他の注意】①**臨床使用に基づく情報** ②**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現れたとの報告がある ③〔内服用〕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 ④〔内服用〕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、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 ⑤**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。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 ⑥**非臨床試験に基づく情報**: 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 【**取扱い上の注意**】①〔内服液〕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 ②〔カプセル〕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 【**保存等**】室温保存。有効期間: 3年

【**点眼液**】: 【**重要な基本的注意**】①**本剤の使用は、春季カタールの治療に精通している医師のもとで行う** ②**本剤により感染症が発現又は増悪するおそれがあり、他の免疫抑制作用を有する薬剤との併用時には、その可能性が更に高まるおそれがあるため十分に注意する** ③**長期にわたり投与する場合には観察を十分にを行い、漫然と投与しないよう慎重に行う**。また、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う

【**副作用**】①**承認時**: 総症例45例中、副作用が認められたのは9例(20.0%)であった。主な副作用は、眼刺激感5件(11.1%)、眼痒痒感2件(4.4%)等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例42例中2例(4.8%)であった ②**使用成績調査(再審査終了時)**: 2006年から2008年までの使用成績調査2,647例中、副作用が認められたのは197例(7.4%)であった。主な副作用は眼刺激感67件(2.5%)、角膜炎・角膜潰瘍等34件(1.3%)、眼痒痒感18件(0.7%)、流涙12件(0.5%)、眼炎11件(0.4%)等であった。また、6ヵ月を超える長期投与726例において、副作用発現頻度の上昇及び種類の変化は認められなかった。副作用が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

種類\頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
眼	眼膜炎、刺激感、痒痒感、眼痛、流涙、角膜炎・角膜潰瘍等、結膜充血	乾燥感、角膜浮腫、前房のフレア、前房内細胞
感染症	ヘルペス性角膜炎、麦粒腫、細菌性結膜炎、細菌性角膜潰瘍	
その他		ALT(GPT)上昇、LDH上昇、BUN上昇、CK(CPK)上昇、尿ケトン体陽性、Mg上昇

【**高齢者への投与**】一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意する 【**妊婦・産婦・授乳婦等への投与**】①**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**[動物実験(ラット: 経口)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(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている] ②**授乳中の女性には投与しない**。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させる[授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していない。母乳中へ移行するとの報告がある] 【**小児等への投与**】①**低出生体重時、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない**[低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験がない。幼児に対しては使用経験が少ない] ②**経口投与において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** 【**適用上の注意**】①**投与経路**: 点眼用にのみ使用する ②**投与時** ③**点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開眼させ結膜囊内に点眼し、1~5分間閉眼して涙液を圧迫させた後開眼する** ④**点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取るよう指導する** ⑤**点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導する** ⑥**使用の際は、最初の1~2滴は点眼せずに捨てるよう指導する**(開封時の容器破片除去のため) ⑦**二次汚染防止の保存剤を含有しない、一回使い捨てる無菌ディスポザブルタイプの製剤であるので、使用後の残液は廃棄する**

【その他の注意】有色ウサギに1日10回、1週間点眼したところ、一過性に前房内フレア値の増加が認められた。また、臨床試験において前房細胞及びフレアが各45例中1例認められた 【取扱い上の注意】
 ①アルミピロ包装開封後は、遮光、室温保存し、6ヵ月以内に使用する。添付の遮光用透明投薬袋に入れて2〜8℃に保存した場合には、1年以内に使用する(光及び酸素により分解される)。なお、アルミピロ包装を開封した製品から先に使用する ②液が白濁した場合は使用しない ③品質保証上、アルミピロ包装に脱酸素剤を封入してあるので、誤飲に注意する 【保存等】遮光・室温保存(取扱い上の注意の項参照)

〔内服・注射〕:【薬物動態】①血中濃度 ②〔内服〕 ③移植後腎機能の安定した18例の腎移植患者に、それぞれ服用していたサンディミュンと同量の本剤(ネオオール;以下同様)又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与時(1日2回12時間ごと)、全血中シクロスポリン濃度をRIA法で測定し比較した結果、単位投与量あたりの薬物動態パラメータは次表の通り(警告⑥、用法関連注意⑩⑪、重要な基本的注意⑩⑪⑫参照)

パラメータ	本剤	サンディミュン	変化率(%)
AUC _{0-12h} /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

④サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す20例に、それぞれ服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与時(1日2回12時間ごと)、全血中シクロスポリン濃度をRIA法で測定し比較した結果、単位投与量あたりの薬物動態パラメータは次表のとおり(吸収不良例:dose normalized AUC_{0-12h}が10ng・hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定)(警告⑥、用法関連注意⑩⑪、重要な基本的注意⑩⑪⑫参照)

パラメータ	本剤	サンディミュン	変化率(%)
AUC _{0-12h} /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

①〔注射〕重症腎不全患者4例に1回点滴静注し、高速液体クロマトグラフ(HPLC)法で測定した結果、全血中濃度は注入終了時に最高値769〜2,331ng/mL(3.5mg/kgを投与した3例の平均1,801ng/mL)。平均全血中半減期は、 α 相0.10、 β 相1.08、 γ 相15.8時間(外国人データ) ②〔内服〕吸収:本剤はサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事の影響を受けにくいとの報告がある ③代謝(外国人データ):主としてチトクロームP450 3A4(CYP3A4)で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体 ④〔内服〕排泄(外国人データ):主として胆汁を介して排泄。腎機能保持患者への³H-標識体経口投与時、尿中排泄率6%、未変化体として0.1%(96時間間) 【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 ②腎移植:国内臨床試験 ③〔内服〕新規投与例(生体腎47例、死体腎15例)での1年生存率及び生存率(Kaplan-Meier法)は、生体腎で94.8%及び100%、死体腎で93.3%及び100%。拒絶反応が発現した症例は、生体腎で51.1%(24/47)、死体腎で53.3%(8/15)。サンディミュンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持 ④〔注射〕腎移植患者において本剤群238例(生体腎145例、死体腎93例・94移植腎)に対し、他の免疫抑制剤の投与を受けた既存対照群283例(生体腎199例、死体腎84例)と比較検討した結果、本剤群の1年生存率は死体腎(79.2%)、生体腎(93.2%)共に対照群に比し有意に高い成績が得られた。また、本剤により副作用皮膚ホルモンの減量及び入院日数の短縮等がみられ本剤の有用性が示された ⑤肝移植:国内臨床試験 ⑥〔内服〕サンディミュンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者8例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験の結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床問題となる所見はなかった ⑦〔注射〕海外で肝移植を受け帰国した24例に対し有効性及び安全性について評価を行った結果、1年及び2年生存率はともに95.7%、3年生存率は82.0% ⑧心移植:外国臨床試験 ⑨本剤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比較試験での移植後6ヵ月までの成績では、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、本剤群42.6%(80/188)、サンディミュン群41.7%(80/192)。生存率は本剤群93.1%(175/188)、サンディミュン群92.7%(178/192)。移植後6ヵ月までに7.1%(27/380)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) ⑩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)に比べ発現頻度は減少。また、1年生存率92%、3年生存率85%、5年生存率78%。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、悪性腫瘍の発現率が低下 ⑪肺移植:外国臨床試験 ⑫片肺移植73例及び両肺移植58例の計131例での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%。入院中に8%(11/131)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) ⑬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%(5/22)、非ATG群で55%(12/22)とATG群で有意($p=0.03$)に少なかった。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%。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 ⑭腎移植:外国臨床試験 ⑮腎臓同時移植患者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%。移植腎の1年、5年及び10年生存率は、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%。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%) ⑯腎臓同時移植患者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年までの移植腎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%(9/25)、非ATG群76%(19/25)とATG群で有意($p<0.01$)に少なかった ⑰小腸移植 外国臨床試験:海外で、小腸移植での拒絶反応の抑制効果に関して報告されている ⑱骨髄移植:国内臨床試験 ⑲〔内服〕新規投与例に、サンディミュン注射剤及び本剤を投与して検討結果、グレード2以上の急性移植片対宿主反応(GVHD)の累積発症率(Kaplan-Meier法)は血縁での移植で22.3%、非血縁で26.7% ⑲〔注射〕骨髄移植患者21例に対し予防的投与を行い検討した結果、生着は全例にみられ、急性GVHDのみれなかったものは52.4%(11/21)、グレード1以下では81.0%(17/21)、グレード以上のものはなかった。GVHD患者11例(急性4例、慢性7例)に対し治療的投与を行い検討結果、有効率63.6%(7/11)、やや有効以上72.7%(8/11) ⑳〔内服〕パーチェット病 国内臨床試験:新規投与例(16例)では、改善率(改善以上)は81.3%(13/16) ㉑〔内服〕乾癬 国内臨床試験:新規投与例(16例)の全例で皮疹の改善効果。サンディミュンからの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持 ㉒〔内服〕再生不良性貧血、赤芽球癆 ⑳国内臨床試験:重症再生不良性貧血、赤芽球癆患者への新規投与の5例では、再生不良性貧血の1例で「Minimal response」、赤芽球癆の1例で輸血状況に著明改善。サンディミュンからの切り換え例(19例)では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持 ㉓国内第Ⅱ/Ⅲ相試験: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エルトロンボパグの国内臨床試験で、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)。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 ㉔国内第Ⅱ/Ⅲ相試験:中等症以上かつ血小板数30,000/ μ 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エルトロンボパグの国内臨床試験で、シクロスポリン投与中の患者の75.0%(6/8)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 $\geq 20,000/\mu$ L増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が $\geq 1.5g/dL$ 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 $500/\mu$ L未満の場合)又は $\geq 500/\mu$ L増加のうち、1つ以上該当)を認めた患者の割合と定義 ㉕〔内服〕ネフローゼ症候群 国内臨床試験:新規投与例では、頻回再発型患者で改善率(改善以上)69.2%(9/13)、ステロイド抵抗性患者で改善率75.0%(9/12)。サンディミュンからの切り換え例では、頻回再発型患者の18例、ステロイド抵抗性患者の13例のいずれの症例でも効果が維持 ㉖〔内服〕アトピー性皮膚炎 国内第Ⅲ相試験:成人の最重症アトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤3mg/kg/日(2〜5mg/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。本剤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。検証結果は次のとおり ㉗重症度スコア〔4項目の臨床所見(紅斑・浮腫(浸潤)、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化)を8ヵ所の身体部分ごとに4段階(0-3)で点数化(最大値96)。本剤群(44例)、プラセボ群(45例)の順〕:ベースライン[54.0±16.30, 51.1±16.13]、ベースラインからの変化率[-63.0±

8 シクロ

3.43, -32.6±4.18], 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(本剤群-プラセボ群)の平均値(95%信頼区間)は-30.3%(-41.1%~-19.6%)で、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) ①罹病範囲スコア〔8カ所の身体部分(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)。本剤群(44例), プラセボ群(45例)の順〕: ベースライン[74.2±14.60, 69.0±12.75], ベースラインからの変化率[-41.4±4.08, -19.5±3.71], 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(本剤群-プラセボ群)の平均値(95%信頼区間)は-21.8%(-32.8%~-10.9%)で、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) ②〔内服用〕川崎病の急性期: 国内第Ⅲ相試験 ③川崎病の静注用免疫グロブリン不応予測患者を対象に、免疫グロブリンの静注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、本剤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(本剤群)との非盲検比較試験を実施。主要評価項目である冠動脈病変の合併割合は、IVIG群の31.0%(27/87)に対し、本剤群は14.0%(12/86)で、本剤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%(7/54), 本剤群32.4%(23/71)。*: IVIG投与の開始時点から48時間後に体温37.5℃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 ④副作用発現頻度は、本剤群では13.8%(12/87)。主な副作用は、本剤群では尋麻疹3.4%(3/87), 及び川崎病3.4%(3/87)(用法関連注意⑩⑪参照) ⑤〔内服用〕製造販売後調査等: 腎移植 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率は4.71%(13/276)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±3.38mg/日(3.18±0.07mg/kg/日)から165.55±2.78mg/日(3.00±0.05mg/kg/日)と有意に低下($p<0.001$)。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、C_{max}に有意差は認められなかった。また、切り換え症例での移植腎の生着を有効とした有効率は99.6%(275/276)

項目 (症例数)	切り換え前 (平均値±S.E.)	切り換え後 (平均値±S.E.)
血中トラフ値(ng/mL)(262例)	97.80±2.56	91.96±2.51*
C _{max} (ng/mL)(41例)	502.91±43.20	546.69±30.41
AUC(ng·hr/mL)(10例)	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)

【薬効薬理】①作用機序: 直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。T細胞で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り、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、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生を抑制 ②マイトジェン刺激によるリンパ球増殖抑制作用: 種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制(マウス脾細胞: *in vitro*) ③インターロイキン-2等のサイトカイン産生抑制作用: T細胞増殖因子のインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制(マウス脾細胞: *in vitro*, *ex vivo*) ④ヘルパーT細胞に対する選択的抑制作用: 主としてヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しない(ヒト末梢血リンパ球: *in vitro*) ⑤移植モデルへの作用: 動物で、腎(ウサギ, イス), 肝(イス), 骨髄(ウサギ, ラット), 心(ブタ), 肺(イス), 脾(イス), 小腸(イス)の同種移植片の生着又は生存期間を延長, 骨髄移植の移植片対宿主反応の予防(ウサギ)及び治療(ラット)効果 ⑥〔内服用〕実験的自己免疫性ブドウ膜炎(EAU)への作用: 網膜可溶性抗原(S抗原)によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎(EAU)の発症及び免疫反応を抑制(ラット) ⑦〔内服用〕乾癬患者皮膚移植スードマウスへの作用: 乾癬患者の皮膚をスードマウスに移植時、非投与対照マウスでは鱗角化, 表皮肥厚, 乳頭腫症など乾癬特有の組織所見を示すが、本剤投与マウスではこれら組織学的特徴を示さない ⑧〔内服用〕再生不良性貧血改善作用: 再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立した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、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和 ⑨〔内服用〕抗GBM腎炎モデルへの作用: 抗糸球体基底膜(GBM)抗体投与により作成した腎炎モデルラットで尿中蛋白排泄, 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。この作用は白血球サブセットの糸

球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることを示唆 ⑩〔内服用〕アトピー性皮膚炎モデルへの作用: アトピー性皮膚炎モデルマウス(NC/Ngaマウス)への経口投与試験で、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値。また、痒痒行動回数は対照群と比較すると本剤群で低値を示す傾向。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

〔点眼液〕: 【薬物動態】①血中濃度 ②健康成人に0.1%(本剤)あるいは0.5%シクロスポリン点眼液を1回1滴, 1日3回, 片眼に点眼(各6例)時の最終点眼1, 18時間後の血中シクロスポリン濃度はいずれも定量下限値(25ng/mL)以下。また、別の健康成人(6例)に0.5%シクロスポリン点眼液を1回1滴, 1日3回, 7日間片眼に連続点眼時の3, 5日目の最終点眼1時間後, 及び7日目の最終点眼1, 18時間後の血中濃度も同様に定量下限値(25ng/mL)以下 ③(参考; ラット)両眼に0.1% ³H-標識点眼液を単回点眼時の全血中AUC_{0-∞}と静注時AUC_{0-∞}との比較より算出した点眼時の血中移行率は11.3% ④動物における眼組織内移行(参考; 白色ウサギ): 0.05% ³H-標識点眼液を単回点眼時, 角膜, 結膜等の外眼部組織に高度に分布し、房水, 虹彩・毛様体, 水晶体, 硝子体等の内眼部組織への移行はわずく。0.05% ³H-標識点眼液を1日3回, 7日間反復点眼時, 10回までの点眼で眼組織中濃度はほぼ定常状態 ⑤代謝: 主として代謝酵素チトクロームP450 3A(CYP3A)系で代謝。本酵素で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある ⑥動物における排泄(参考; ラット): 0.1% ³H-標識点眼液を単回点眼後96時間までに尿中に3.1%及び糞中に92.1%が排泄。また、胆管にカニキュレーションを施したラットに0.1% ³H-標識点眼液を点眼後72時間までに胆汁中に11.7%, 尿中に3.3%及び消化管内容物を含めた糞中に74.9%が排泄 【臨床成績】①単剤による試験(非盲検試験): 春季カタル患者(9~33歳)に実施した前期第Ⅱ相試験での改善率〔全般改善度(改善)以上〕は57.1%(8/14) ②第Ⅱ/Ⅲ相試験(抗アレルギー点眼液への上乘プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験): 抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタル患者(7~39歳)に実施した第Ⅱ/Ⅲ相試験(抗アレルギー点眼液併用条件下)で、プラセボ群に比べ有意な眼結膜乳頭所見スコアの改善が認められた 【薬効薬理】①サイトカイン産生抑制作用: *in vitro*でヒト末梢血由来単核球からのサイトカイン(IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ)産生を抑制(IC₅₀値: 0.021~0.173 μ mol/L) ②実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する作用 ③本剤の点眼は、即時型アレルギー性結膜炎モデルで0.1%以上の濃度で結膜組織からのヒスタミン遊離を抑制(モルモット) ④本剤の点眼は、遅延型アレルギー性結膜炎モデルで0.05%以上の濃度で結膜組織への好中球浸潤を抑制(モルモット)

〔性状〕シクロスポリンは白色の粉末である。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