

## 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)  
シクロスポリン液

**サンディミュン<sup>®</sup>内用液10%**  
**Sandimmun<sup>®</sup> Oral Solution 10%**

剤形	経口液剤
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	1瓶(50mL)中シクロスポリン(日局)5.0g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:2009年8月18日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2010年5月28日(販売名変更による) 発売年月日:1986年2月28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 <a href="https://www.drs-net.novartis.co.jp/">https://www.drs-net.novartis.co.jp/</a>

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<sup>®</sup>」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。



01114987443334707

## 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て、「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「X II. 参考資料」、「X III. 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	(2) 包装	7
I-1. 開発の経緯	1	(3) 予備容量	7
I-2. 製品の治療学的特性	2	(4) 容器の材質	7
I-3. 製品の製剤学的特性	2	IV-11. 別途提供される資材類	7
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-12. その他	7
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	V. 治療に関する項目	8
(1) 承認条件	2	V-1. 効能又は効果	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-2. 効能又は効果に関連する注意	8
I-6. RMPの概要	2	V-3. 用法及び用量	9
II. 名称に関する項目	3	(1) 用法及び用量の解説	9
II-1. 販売名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(1) 和名	3	V-4. 用法及び用量に関連する注意	10
(2) 洋名	3	V-5. 臨床成績	11
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	11
II-2. 一般名	3	(2) 臨床薬理試験	11
(1) 和名(命名法)	3	(3) 用量反応探索試験	11
(2) 洋名(命名法)	3	(4) 検証的試験	12
(3) ステム	3	(5) 患者・病態別試験	16
II-3. 構造式又は示性式	3	(6) 治療的使用	17
II-4. 分子式及び分子量	3	(7) その他	17
II-5. 化学名(命名法)又は本質	3	VI. 薬効薬理に関する項目	18
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
III. 有効成分に関する項目	4	VI-2. 薬理作用	18
III-1. 物理化学的性質	4	(1) 作用部位・作用機序	18
(1) 外観・性状	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(2) 溶解性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	24
(3) 吸湿性	4	VII. 薬物動態に関する項目	25
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VII-1. 血中濃度の推移	25
(5) 酸塩基解離定数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	25
(6) 分配係数	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	25
(7) その他の主な示性値	4	(3) 中毒域	26
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(4) 食事・併用薬の影響	26
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	27
IV. 製剤に関する項目	5	(1) 解析方法	27
IV-1. 剤形	5	(2) 吸収速度定数	27
(1) 剤形の区別	5	(3) 消失速度定数	27
(2) 製剤の外観及び性状	5	(4) クリアランス	27
(3) 識別コード	5	(5) 分布容積	27
(4) 製剤の物性	5	(6) その他	27
(5) その他	5	VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析	27
IV-2. 製剤の組成	5	(1) 解析方法	27
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	5	(2) パラメータ変動要因	27
(2) 電解質等の濃度	5	VII-4. 吸収	28
(3) 熱量	5	VII-5. 分布	28
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	5	(1) 血液-脳関門通過性	28
IV-4. 力価	5	(2) 血液-胎盤関門通過性	29
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(3) 乳汁への移行性	29
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	6	(4) 髄液への移行性	29
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	7	(5) その他の組織への移行性	29
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	(6) 血漿蛋白結合率	29
IV-9. 溶出性	7	VII-6. 代謝	30
IV-10. 容器・包装	7	(1) 代謝部位及び代謝経路	30
(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	7	(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	30

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30	月日及びその内容	59
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	31	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	59
VII-7. 排泄	31	再審査期間	60
VII-8. トランスポーターに関する情報	31	X-12. 投薬期間制限に関する情報	60
VII-9. 透析等による除去率	32	X-13. 各種コード	60
VII-10. 特定の背景を有する患者	32	X-14. 保険給付上の注意	60
VII-11. その他	32		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33	XI. 文献	61
VIII-1. 警告内容とその理由	33	X I-1. 引用文献	61
VIII-2. 禁忌内容とその理由	34	X I-2. その他の参考文献	65
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34	XII. 参考資料	66
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34	X II-1. 主な外国での発売状況	66
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	35	X II-2. 海外における臨床支援情報	68
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37	XIII. 備考	70
(1) 合併症・既往歴等のある患者	37	X III-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつての参考情報	70
(2) 腎機能障害患者	38	(1) 粉砕	70
(3) 肝機能障害患者	38	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	70
(4) 生殖能を有する者	38	X III-2. その他の関連資料	70
(5) 妊婦	38		
(6) 授乳婦	39		
(7) 小児等	39		
(8) 高齢者	39		
VIII-7. 相互作用	40		
(1) 併用禁忌とその理由	40		
(2) 併用注意とその理由	42		
VIII-8. 副作用	49		
(1) 重大な副作用と初期症状	49		
(2) その他の副作用	54		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55		
VIII-10. 過量投与	55		
VIII-11. 適用上の注意	55		
VIII-12. その他の注意	56		
(1) 臨床使用に基づく情報	56		
(2) 非臨床試験に基づく情報	56		
IX. 非臨床試験に関する項目	57		
IX-1. 薬理試験	57		
(1) 薬効薬理試験	57		
(2) 安全性薬理試験	57		
(3) その他の薬理試験	57		
IX-2. 毒性試験	57		
(1) 単回投与毒性試験	57		
(2) 反復投与毒性試験	57		
(3) 遺伝毒性試験	58		
(4) がん原性試験	58		
(5) 生殖発生毒性試験	58		
(6) 局所刺激性試験	58		
(7) その他の特殊毒性	58		
X. 管理的事項に関する項目	59		
X-1. 規制区分	59		
X-2. 有効期間	59		
X-3. 包装状態での貯法	59		
X-4. 取扱い上の注意	59		
X-5. 患者向け資材	59		
X-6. 同一成分・同効薬	59		
X-7. 国際誕生年月日	59		
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	59		
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年			

## 略語表

略語	略していない表現又は説明（日本語）
PML	進行性多巣性白質脳症
ISHLT	国際心肺移植学会
ATG	抗胸腺細胞免疫グロブリン
GVHD	移植片対宿主病
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-グルコサミニダーゼ
Cmax	最高血中薬物濃度
Cmin	最低血中薬物濃度
AUC <sub>0-12hr</sub>	血中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~12 時間)
Tmax	最高血中薬物濃度到達時間
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
CYP	チトクロム P450
PUVA	psoralen ultra violet A
BUN	血中尿素窒素
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
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
CK	クレアチンキナーゼ
ALP	アルカリフォスファターゼ
LDH	乳酸脱水素酵素
CT	コンピュータ断層撮影 (Computed Tomography)
MRI	核磁気共鳴画像
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 <sub>50</sub>	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。なお、カプセル剤は2019年4月に承認整理している。

腎移植、骨髄移植、ベーチェット病は1994年3月4日に再審査が終了し、「用法・用量」について一部改訂され、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。乾癬は1998年3月12日、再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群は2008年10月3日、心移植、肺移植、脾移植は2012年10月1日に再審査が終了し、「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。

サンディミュン及びネオ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
脾移植	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

※サンディミュンとネオオーラル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。経口剤のサンディミュン（内用液）とネオオーラル（カプセル、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)
- ・移植領域においては腎、肝、心、肺、脾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)の抑制が、自己免疫疾患領域においてはベーチェット病、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、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中樞神経系障害、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

該当しない

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	

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

(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

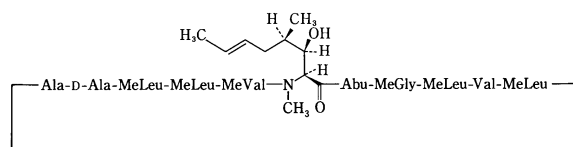
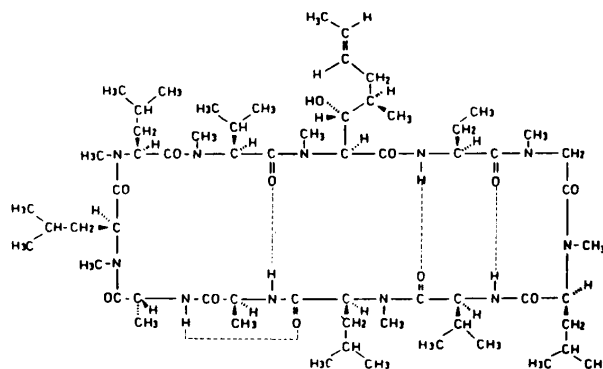
### II-1. 販売名

- (1) 和名 サンディミュン®内用液 10%
- (2) 洋名 Sandimmun®
- (3) 名称の由来 サンドファーマ社（現ノバルティス ファーマ社；スイス）で開発された免疫抑制剤  
(SANDOZ IMMUNOSUPPRESSANT)

### 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



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-methylaminoct-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：サイクロスポリン A、Cyclosporin A  
 略号：CYA（シクロスポリン）  
 記号番号：OL 27-400

### 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
pH 7 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

(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°C (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  $[\alpha]_D^{20}$  : -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	規格内
苛酷試験	40°C・75%RH	6ヵ月	金属キャップ付きガラス製薬品瓶	規格内
	50°C・75%RH	2ヵ月	金属キャップ付きガラス製薬品瓶	規格内
	室内散光(60万ルクス)	—	金属キャップ付きガラス製薬品瓶	規格内

#### 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

経口液剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	黄色の粘性の液で、特異なおいがある。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

動粘度：49.2 mm<sup>2</sup>/s (20℃)  
比重：約 0.93  
屈折率：約 1.47

(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

販売名	サンディミュン内用液 10%
有効成分	1 瓶 (50mL) 中シクロスポリン (日局) 5.0g [内用液 1mL はシクロスポリン 100mg に相当する]
添加剤	エステル化トウモロコシ油、エタノール、トウモロコシ油

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

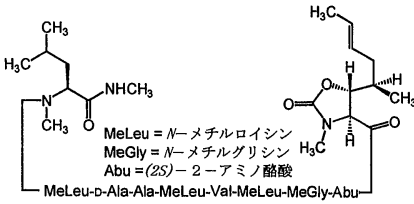
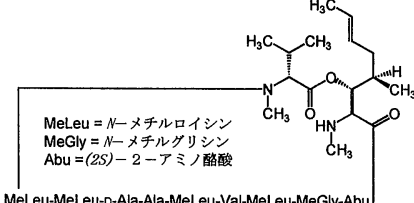
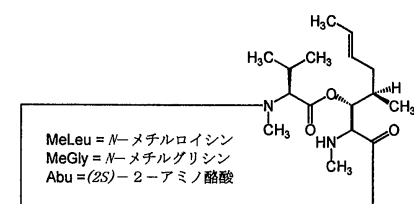
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

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> [( <i>4S,5R</i> )-3-Methyl-5- {( <i>1R,3E</i> )-1-methylpent- 3-enyl}-2-oxooxazoli- dine-4-carbonyl]-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> -methylamide	 MeLeu = <i>N</i> -メチルロイシン MeGly = <i>N</i> -メチルグリシン Abu = ( <i>2S</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	[{( <i>2S,3R,4R,6E</i> )-3-Hy- droxy-4-methyl-2-me- thylamino-6-octenoyl}- 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 = ( <i>2S</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	[{( <i>2S,3R,4R,6E</i> )-3-Hy- droxy-4-methyl-2-me- thylamino-6-octenoyl}- 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 = ( <i>2S</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

	保存条件	保存期間	試験項目	結果
加速試験	40℃・75%RH	最高 6カ月	外観、におい、 屈折率、含量	規格内

保存形態：褐色ガラス瓶（密栓）

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*, *S.cerevisiae*, *P.stecklii*) 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。

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	該当しない
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	特記事項なし
(2) 包装	50mL 1 瓶ピペット (4mL) 1 本、患者向け指導箋 (サンディミュン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
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	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)
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) <a href="https://www.novartis.com/jp-ja/contact/novartis-direct">https://www.novartis.com/jp-ja/contact/novartis-direct</a>
IV-12. その他	

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制  
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植
- 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）
- 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）

### V-2. 効能又は効果に関連する注意

#### 〈再生不良性貧血〉

- 5.1 本剤を 16 週間以上継続して投与する場合並びに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。

#### （解説）

サンディミュンで実施された再生不良性貧血に対する多施設臨床試験では、投与期間を 16 週で実施している。このため、16 週以上継続投与する場合及び再投与する場合の本剤の有用性及び安全性についての評価が十分確立していないので、その旨を記載した。

#### 〈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。

#### （解説）

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。

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1回又は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。
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1回又は2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。
ベーチェット病	通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に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ヵ月毎に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、症状により適宜増減する。 また、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。
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。

[内服液1mLはシクロスポリン100mgに相当する]

(2) 用法及び用量の設定  
経緯・根拠

臓器移植はいずれも重症でかつ症例が少ないため、腎移植及び骨髄移植においては、海外の投与量を参考に国内で予備臨床試験を実施し、肝移植では、国内市販後調査で得られた症例に基づき承認された。  
また、心移植、肺移植、脾移植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。  
ベーチェット病、再生不良性貧血、乾癬、ネフローゼ症候群については、V-5. 臨床成績(4) 1)の項を参照。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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]

7.1.1 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ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。

7.1.2 ベーチェット病、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。

(解説)

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。

7.1.1 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ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定するよう注意を喚起した。

7.1.2 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. 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 法等で測定する。

〈臓器移植〉

7.2 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。

(解説)

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〉

7.3 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こと。

(解説)

サンディミュンで実施された再生不良性貧血に対する臨床試験では、投与約8週後より効果が認められ、継続投与によりさらに効果が期待出来ると考えられたが、投与期間を16週間として実施しており、継続投与する場合の有用性・安全性についての評価は十分でないため記載した。



**〈ネフローゼ症候群〉**

7.4 本剤の効果は、通常、1～3 ヶ月であらわれるが、3 ヶ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。

**(解説)**

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 ヶ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 ヶ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ことを望ましい。

7.5 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。

**(解説)**

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 ヶ月かかるため、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。

**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

腎移植患者\*の男性4例において、本剤の維持量と考えられる4 mg/kg/日を原則として7日間投与し、一般症状、血圧、脈拍、体温、尿量、心電図、血液・尿検査を検討した結果、2例に血清クレアチニン値の上昇を認めた。1例は慢性拒絶反応の進行によるものと考えられ、1例はシクロスポリンの腎毒性の影響も示唆された。<sup>22)</sup>

\*腎移植患者：腎移植後9～75 ヶ月経過し、アザチオプリン、副腎皮質ホルモン剤を主体とした免疫抑制療法を受けている19～34歳の男性患者。(死体腎移植、生体腎移植各2例)

(3) 用量反応探索試験

**腎移植・骨髄移植**

対象疾患が重篤な疾患であり、用量反応探索試験は実施していない。海外の投与量を参考に、予備臨床試験を実施している。

(V-5. 臨床成績 (4) 1) 参照)

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

臓器移植、ベーチェット病、再生不良性貧血については症例が少なく大規模臨床試験の実施は困難であるため、国内における無作為化平行用量反応試験は実施していない。乾癬では多施設用量比較検討試験等、ネフローゼ症候群では後期第二相試験等も行い、投与量を検討している。

臓器移植及び再生不良性貧血については重症かつ症例が少ないため、国内では二重盲検比較試験を実施していない。

##### 腎移植

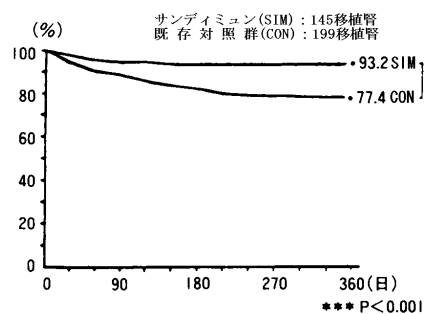
###### サンディミュン内用液

腎移植患者 238 例（生体腎 145 例、死体腎 93 例・94 移植腎）を対象として、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、本剤投与群の 1 年生着率は死体腎(79.2%)、生体腎(93.2%)共に既存対照群に比し有意に高い成績が得られた。また、本剤投与により副腎皮質ホルモン剤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。

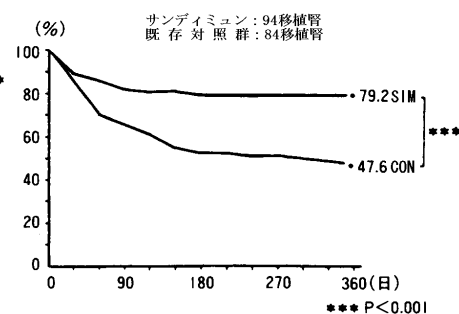
また、急性拒絶反応を既存対照群と比較検討した結果、発現率、発現回数及び 1 例あたりの発現回数のいずれにおいても、サンディミュン投与群が有意に少なかった。<sup>2)</sup>

###### ・サンディミュン投与方法：

経口投与を原則として、初期投与量 12 mg/kg/日を移植前日ないし手術日より開始し、2 週間おきに 2 mg/kg/日ずつ減量、4 mg/kg/日を維持量とした。手術日のみ経口投与量の 1/3 を静脈内投与した。



生体腎移植の生着率曲線



死体腎移植の生着率曲線

項目		生体腎移植			死体腎移植		
		サンディミュン群	既存対照群	検定	サンディミュン群	既存対照群	検定
反 急 応 性 の 拒 絶 現 率	全 例	57/145 (39.3)	141/199 (70.9)	***	40/94 (42.6)	72/84 (85.7)	***
	1年経過例	14/33 (42.4)		**	11/28 (39.3)		***
	1年未満例	43/112 (38.4)		***	29/66 (43.9)		***
延 べ 回 数		75	259	U検定***	46	129	U検定***
回数/全移植腎数		75/145=0.5	259/199=1.3	t検定 **	46/94=0.5	129/84=1.5	t検定 **

( ) : % \*\* : p<0.01 \*\*\* : p<0.001

サンディミュンカプセル※ 3~9)

腎移植患者において新規投与例（生体腎移植 49 例、死体腎移植 9 例）及び内用液からの切り換え投与例（生体腎移植 24 例、死体腎移植 23 例）の有効性及び安全性について評価を行った結果、新規投与例における 180 日時点の生着率は生体腎移植では 97.8%で死体腎移植では 77.8%であった。また、切り換え投与例においては生体腎移植及び死体腎移植ともに全例で生着が維持された。

注) 再審査にて、腎移植の初期投与量は「1日量 12 mg」から「1日量 9~12 mg」に、改められた。

(X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容、の項参照)

#### 心移植<sup>11),12)</sup>

①ネ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)

## 肺移植<sup>13),14)</sup>

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)

## 膵移植<sup>15)</sup>

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)

## 骨髄移植

### サンディミュン内用液<sup>16)</sup>

骨髄移植患者 21 例に対し予防的投与を行い検討を行った結果、生着は全例にみられ、急性 GVHD のみられなかったものは 52.4%(11 例/21 例)、グレード 1 以下では 81.0%(17 例/21 例)、グレード 3 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した結果、有効率 63.6%(7 例/11 例)であり、やや有効を含めると 72.7%(8 例/11 例)であった。また、サンディミュン投与群とメトトレキサート投与群にて比較した結果、GVHD 予防効果は同等であった。

#### ・サンディミュン投与方法：

原則として移植前日より 3~5 mg/kg/日を静脈内投与し、経口投与可能となり次第 6~12 mg/kg/日を経口投与した。

#### ・メトトレキサート投与方法：

移植後 1、3、5、7 日目、以後週 1 回、10 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与した。

### サンディミュンカプセル※<sup>17)</sup>

骨髄移植患者 13 例 (新規投与例 9 例、内用液からの切り換え投与例 4 例) において検討を行った結果、新規投与例では 88.9%(8 例/9 例)が生着、切り換え投与例では全例で生着が維持された。

## ベーチェット病

### サンディミュン内用液<sup>18)</sup>

眼症状、口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍等を主症状とするベーチェット病患者 36 例に本剤を投与した結果、眼症状に対しては発作回数、視力共に改善傾向が認められ、改善率は 80.6%(29 例/36 例)であった。

視力障害を伴うベーチェット病患者に、サンディミュン初期投与量 10 mg/kg/日とコルヒチン 1 mg/日を 16 週間投与し、二重盲検試験を実施した結果、サンディミュンの有用性が認められた。<sup>25)</sup>

サンディミュンカプセル※<sup>19)</sup>

ベーチェット病患者 9 例において検討した結果、新規投与例における「中等度以上」の改善率は 80.0%(4 例/5 例)で、内用液から切り換え投与例では全例で効果が維持された。

注) 再審査にて、ベーチェット病の初期投与量は「1 日 1 回 10 mg/kg から開始し、1 ヶ月毎に 1~2 mg/kg 減量」を、「1 日量 5 mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分け開始し、1 ヶ月毎に 1~2 mg/kg 減量又は増量」と改められた。

(X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容、の項参照)

### 乾癬

多施設用量比較検討試験。乾癬患者 133 例を対象として、サンディミュン 3 mg/kg/日と 5 mg/kg/日・8 週間投与により比較検討した結果、5 mg/kg/日群の有用性が有意に優れていた。<sup>23)</sup>

注) 本剤の乾癬に対して承認されている用法・用量は通常、1 日量 5 mg/kg を 2 回に分けて経口投与。1 ヶ月毎に 1 日 1 mg/kg ずつ減量し、維持量は標準 1 日量 3 mg/kg。

中等度以上の尋常性乾癬患者にサンディミュン初期投与量 5 mg/kg/日と吉草酸ベタメタゾン軟膏剤(病巣部位に適量)を 4 週間投与し、二重盲検試験を実施した結果、サンディミュンの有用性が認められた。<sup>26)</sup>

国内臨床試験。乾癬患者に対する本剤の改善率は尋常性乾癬 84.3%(295 例/350 例)、膿疱性乾癬 83.3%(20 例/24 例)、乾癬性紅皮症 77.8%(14 例/18 例)、乾癬性関節炎 92.9%(13 例/14 例)、合計 84.2%(342 例/406 例)であった<sup>23),148),149)</sup>。

### ネフローゼ症候群

後期第二相試験。ネフローゼ症候群患者 132 例(頻回再発型ネフローゼ症候群 63 例、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 69 例)を対象として、サンディミュン高用量群(成人 3 mg/kg/日、小児 5 mg/kg/日)と低用量群(成人 1.5 mg/kg/日、小児 2.5 mg/kg/日) 24 週間投与により比較検討した。頻回再発型では有用度において小児、成人いずれも両群に有意な差は認められなかったが、ステロイド抵抗性では有用度において小児、成人いずれも高用量群が有意に優れていた。<sup>24)</sup>

注) 本剤のネフローゼ症候群に対して承認されている用法・用量は通常、  
頻回再発型：成人 1 日量 1.5 mg/kg、小児 2.5 mg/kg  
ステロイド抵抗性：成人 1 日量 3 mg/kg、小児 5 mg/kg

頻回再発型ネフローゼ症候群にサンディミュンを成人 2.5 mg/kg/日、小児 1.5 mg/kg/日及びステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に成人 5 mg/kg/日、小児 3 mg/kg/日を 24 週間投与し、プラセボを対照とした二重盲検試験を実施した。本剤の有効率は成人 46.2%(12 例/26 例)、小児 61.2%(30 例/49 例)であった。また、ステロイド抵抗性の患者に対する有効率は成人 60.0%(24 例/40 例)で小児 65.2%(15 例/23 例)であった。<sup>27)</sup>

※サンディミュンカプセルは 2019 年 4 月に国内にて承認整理している。

## 2) 安全性試験

### 肝移植<sup>10)</sup>

肝移植における拒絶反応の抑制

#### (a) 生着率

海外で移植を受け帰国した 24 例に対し有効性と安全性について評価を行った結果 1 年、2 年及び 3 年生着率は共に 95.5%、1 年、2 年生存率は共に 95.7%、3 年生存率は 82.0%であった。

肝移植施行から最終評価時までの投与期間は 200~1,810 日で、最長は 5 年であった。

#### (b) 拒絶反応

投与期間中に拒絶反応がみられなかった症例は 54.2%(13 例/24 例)で、急性拒絶反応は 41.7%(10 例)に 10 回、慢性拒絶反応は 16.7%(4 例)に 7 回みられた。

### 乾癬

・乾癬患者 10 例を対象に、サンディミュン初期投与量 5mg/kg/日（最終投与量 2~7mg/kg/日）を 24 週間以上(平均 40 週間)投与した長期投与試験において、有用性が認められた。<sup>28)</sup>

・乾癬患者 12 例を対象に、サンディミュン初期投与量 2.5mg/kg/日を投与した長期投与試験において、20~64 週間(平均 41.3 週間)投与した 10 例及び一旦休薬し再投与した 2 例のいずれも有用性が認められた。<sup>29)</sup>

### ネフローゼ症候群

頻回再発型ネフローゼ症候群 79 例及びステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象に、サンディミュンを成人 1.5~3.0 mg/kg/日及び小児 2.5~5.0 mg/kg/日・52 週以上投与した長期投与試験において、頻回再発型では再発回数が抑えられ、ステロイド抵抗性では長期投与で更なる改善効果が得られ有用性が認められた。<sup>30)</sup>

### 長期投与の安全性（腎移植、国内 10 年間調査）<sup>31)</sup>

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

国内臨床試験では、該当する試験は実施していない。

## (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

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概要の項に記載した。（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

サンディミュン内用液も含むシクロスポリン製剤の心移植、肺移植、膵移植の再審査結果を以下に示す。

#### 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。

#### 膵移植

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、ニューモシステイ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膵は 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。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

該当資料なし

## 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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

VI-2. 薬理作用

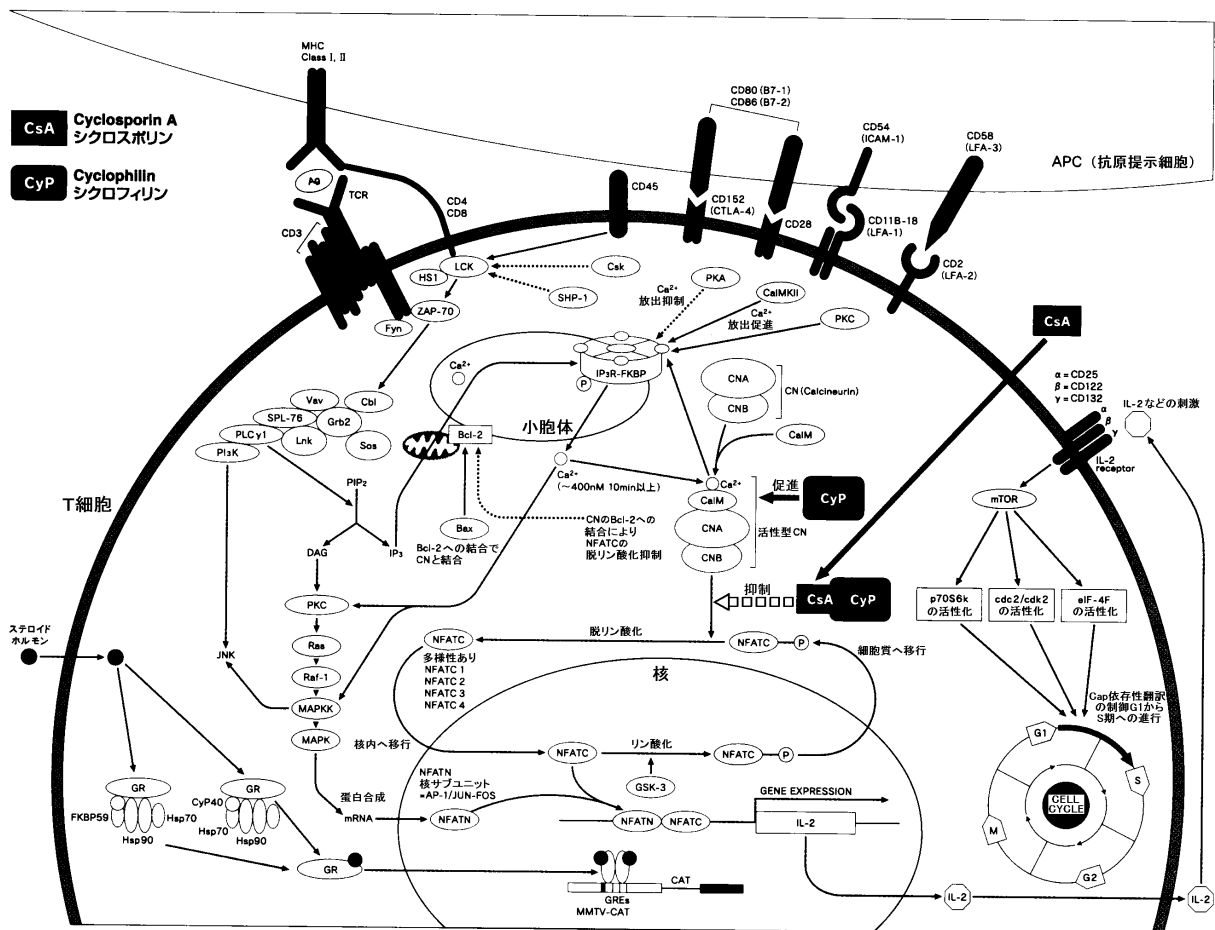
(1) 作用部位・作用機序

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。<sup>32), 33)</sup>

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  
 CalM : 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  
 IP<sub>3</sub> : 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  
 PI<sub>3</sub>K : phosphatidylinositol 3-kinase  
 PIP<sub>2</sub> : phosphatidylinositol-4, 5-diphosphate  
 PKC : protein kinase C  
 PLC $\gamma$ 1 : phospho lipase C $\gamma$ 1  
 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(Ca<sup>2+</sup>)が上昇する。
- ② Ca<sup>2+</sup>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。
- ④ IL-2 遺伝子が発現し、IL-2 が産生される。

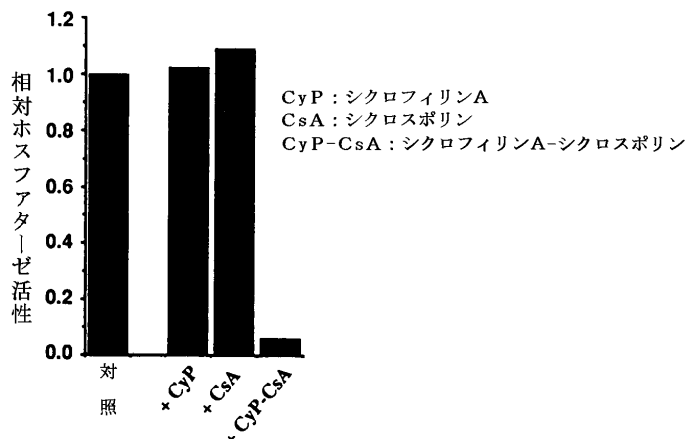


(2) 薬効を裏付ける試験成績

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*)<sup>32)</sup>

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。

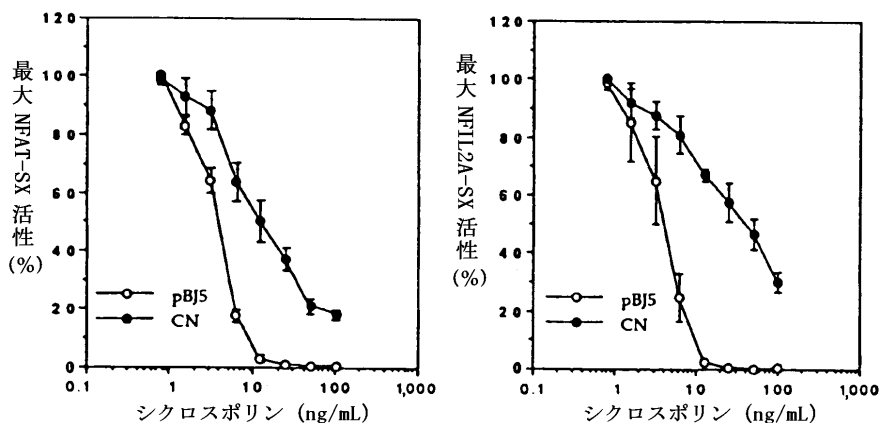


\*カルシニューリン (40nM)、カルモジュリン (80nM)  
シクロフィリン A (200nM)、シクロスポリン (300nM)

[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 (DLDVPIPGRFDRRSVAAE) のセリン残基を、<sup>32</sup>P 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 <sup>32</sup>P<sub>1</sub> 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*)<sup>33)</sup>

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<sub>α1</sub> 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。



—○— pBJ5 (発現ベクター: 対照)  
—●— CN (pBJ5-CNA 及び pBJ5-CNB を Tag Jurkat 細胞にコトランスフェクトした。)

\*

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<sub>α1</sub>、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*)<sup>34)</sup>

マウス脾細胞をコンカナバリン A (Con A) で刺激し、<sup>3</sup>H-チミジン、<sup>3</sup>H-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

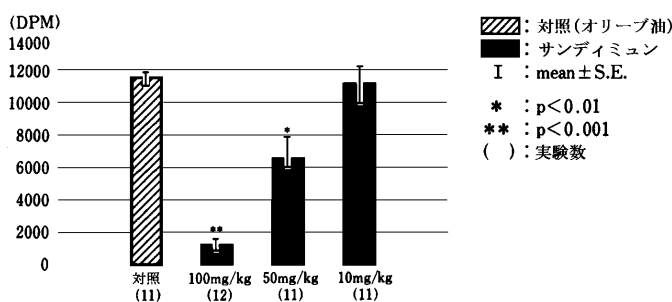
#### IL-2 産生抑制作用 (マウス脾細胞、*in vitro*)<sup>35)</sup>

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*)<sup>36)</sup>

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 <sup>3</sup>H-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*)

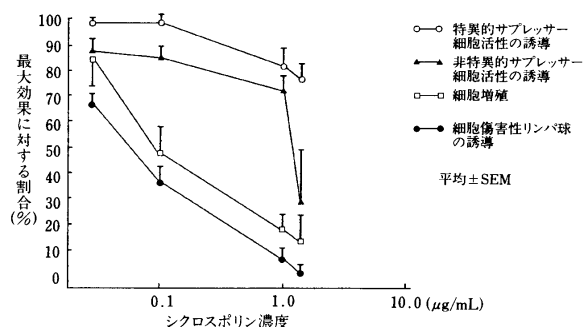
シクロスポリンはアザチオプリンやコルヒチンと異なり、選択的に T 細胞増殖を抑制した。

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+リポ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*）<sup>37)</sup> 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  $\mu\text{g/mL}$ ）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）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 <sup>38)</sup>	[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 <sup>39)</sup>	[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="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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 <sup>40)</sup>	[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 20mg/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="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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;">* <math>p &lt; 0.05</math></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 <sup>41)</sup>	[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>&gt;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 <sup>42)</sup>	[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>カニクイガル</td> <td>非投与</td> <td>5,6,7,8,21,27</td> </tr> <tr> <td>心</td> <td>カニクイガル</td> <td>シクロスポリン+アザチオプリン</td> <td>66*<sup>†</sup>, 67<sup>†</sup>, 71<sup>†</sup>, 122*, 124*, &gt;263</td> </tr> <tr> <td>心・肺</td> <td>アカゲサル</td> <td>シクロスポリン+アザチオプリン</td> <td>144*, &gt;218, &gt;254</td> </tr> </tbody> </table> <p>*:リンパ腫による死亡 †:拒絶反応による死亡</p>	移植	系統	免疫抑制剤	生存日数	心	カニクイガル	非投与	5,6,7,8,21,27	心	カニクイガル	シクロスポリン+アザチオプリン	66* <sup>†</sup> , 67 <sup>†</sup> , 71 <sup>†</sup> , 122*, 124*, >263	心・肺	アカゲサル	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	カニクイガル	非投与	5,6,7,8,21,27																			
心	カニクイガル	シクロスポリン+アザチオプリン	66* <sup>†</sup> , 67 <sup>†</sup> , 71 <sup>†</sup> , 122*, 124*, >263																			
心・肺	アカゲサル	シクロスポリン+アザチオプリン	144*, >218, >254																			
肺移植	イヌ <sup>43)</sup>	[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~&gt;359</td> <td>135</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン+アザチオプリン</td> <td>&gt;75~&gt;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 <sup>44)</sup>	[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>&lt;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+メチルプレドニゾロン</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>*p&lt;0.05、**p&lt;0.01</p>	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+メチルプレドニゾロン	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+メチルプレドニゾロン	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																								
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 <sup>45)</sup>	[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> <p>*13-16日まで20 mg/kg/日で、17日以後は10 mg/kg/日に減じた。</p>	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）<sup>46)</sup>  
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した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髓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。<sup>47)</sup>
- ④ネフローゼ症候群；抗 GBM 腎炎モデルへの作用（ラット）<sup>48)</sup>  
 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

(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	始めはトラフ値50～200 ng/mLで調節。但し150 ng/mL以上で維持されると腎機能障害の発生頻度が高くなるとの報告があるので、この数値を参考にして必要最低量で治療する。
乾癬	トラフ値は200 ng/mLを超えないこと。 <sup>49)</sup>
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150 ng/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。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 連続投与

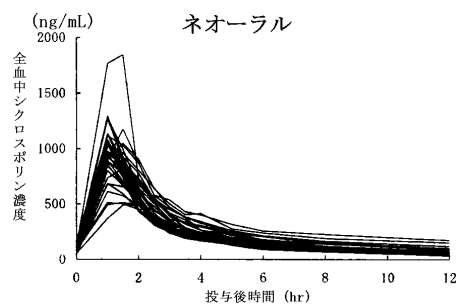
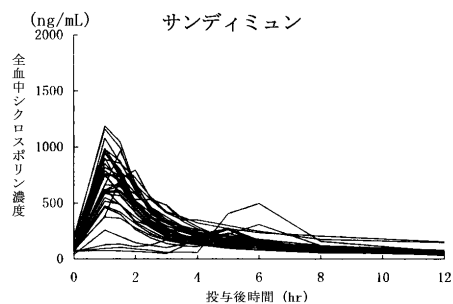
##### 1) 安定した腎移植患者における薬物動態

（ネオーラルとのクロスオーバー法による比較試験）<sup>51)</sup>

移植後腎機能の安定した18例の腎移植患者にサンディミュンカプセル<sup>®</sup>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1.6時間後に724 ng/mLの最高血中濃度(C<sub>max</sub>)を、投与12時間後に59 ng/mLの最低血中濃度(C<sub>min</sub>)を示した。

サンディミュンとネオーラル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）。

※サンディミュンカプセルは2019年4月に国内にて承認整理している



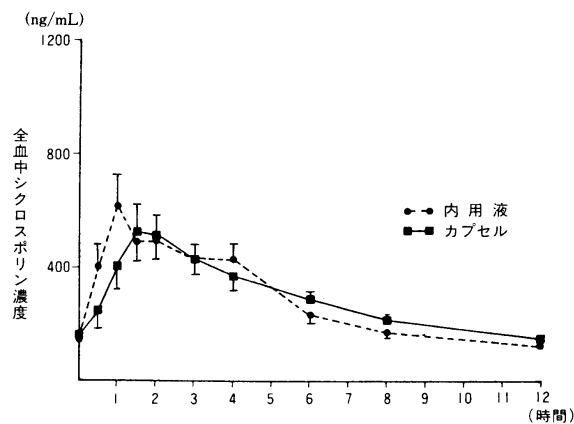
パラメータ	サンディミュン	ネオーラル
AUC <sub>0-12hr</sub> /Dose (ng·hr/mL/mg)	29.4±14.19	34.4±11.14
C <sub>max</sub> /Dose (ng/mL/mg)	8.61±4.701	11.00±2.944
C <sub>min</sub> /Dose (ng/mL/mg)	0.701±0.420	0.749±0.427
T <sub>max</sub> (hr)	1.6±1.57	1.1±0.21

平均値±S.D

### 3) 内用液とカプセル\*の比較 (外国人データ) 52)

移植後腎機能が安定した 10 例の腎移植患者にサンディミュン内用液及びカプセル\*を投与し(平均投与量: 4.8±1.4 mg/kg)、クロスオーバー法により薬物動態を比較した。全血中シクロスポリン濃度を HPLC 法により測定した結果、薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。

※サンディミュンカプセルは 2019 年 4 月に国内にて承認整理している



パラメータ	内用液	カプセル
AUC (ng·hr/mL)	3,282±883	3,491±627*
C <sub>max</sub> (ng/mL)	783±302	687±300*
T <sub>max</sub> (hr)	2.4±1.4	3.2±2.0*

平均±S.D.

\*有意差なし students' test

### (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。

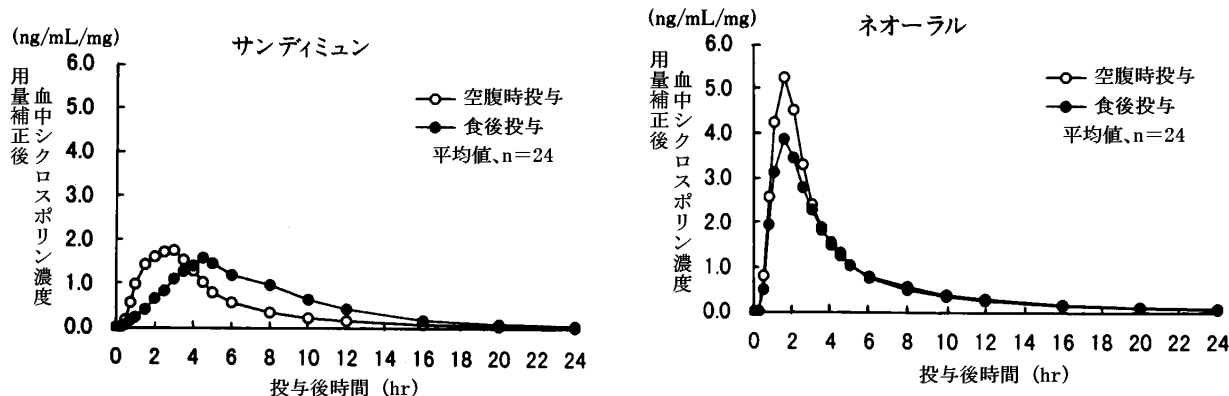
### (4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

外国人データ 54)

健康成人男子 24 例に、サンディミュンカプセル\*300 mg 及びネオーラルカプセル 180 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<sub>0-48hr</sub> が約 36%増加し、T<sub>max</sub> が約 2 倍延長したが、ネオーラルでは AUC<sub>0-48hr</sub> の平均値は約 15%減少したものの、T<sub>max</sub> 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	サンディミュン			ネオーラル		
	空腹時	食後	変化率 (%)	空腹時	食後	変化率 (%)
AUC <sub>0-48hr</sub> (ng·hr/mL)	3,076±1,099	4,174±993	35.7	3,514±878	2,981±865	-15.2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	645±248	653±266	1.2	1,011±192	759±237	-24.9
T <sub>max</sub> (hr)	2.5±0.9	4.8±1.8	92.0	1.5±0.4	1.8±0.7	20.0
T <sub>1/2</sub> (hr)	6.9±2.9	8.3±2.8	20.3	8.5±3.6	7.4±3.1	-12.9

平均値±S.D.

変化率(%)=100×(食後-空腹時)/空腹時

※サンディミュンカプセルは2019年4月に国内にて承認整理している

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

外国人データ：骨髄移植患者6例に600mgを単回投与<sup>55)</sup>(平均値±S.D.)  
0.698±0.261 hr<sup>-1</sup>

### (3) 消失速度定数

外国人データ：健康成人24例に400mgを単回投与(平均値±S.D.)  
α：0.71±0.49 hr<sup>-1</sup>  
β：0.101±0.026 hr<sup>-1</sup>  
・消失半減期  
T<sub>1/2α</sub>:1.22±0.46 hr  
T<sub>1/2β</sub>:7.33±2.01 hr

### (4) クリアランス

外国人データ：健康成人24例に400mgを単回投与(平均値±S.D.)  
135.3±54.1 L·hr<sup>-1</sup>

### (5) 分布容積

外国人データ：健康成人24例に400mgを単回投与(平均値±S.D.)  
714±350 L

### (6) その他

## VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

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。<sup>58)</sup>

バイオアベイラビリティ  
約 30%  
<5~89%；患者の病態などにより個体内、個体間の変動が大きい。<sup>56)</sup>

VII-5. 分布

参考：雄ラット  
<sup>3</sup>H-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 <sup>3</sup>H-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)

組織	時間(hr)	時間(hr)				
		2	4	8	24	96
血液	液	0.060± 0.042	0.096± 0.032	0.087± 0.027	0.074± 0.030	0.005± 0.001
血液	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	巢	0.009± 0.007	0.025± 0.013	0.031± 0.008	0.083± 0.049	0.046± 0.006
精巣	上体	0.014± 0.009	0.051± 0.030	0.046± 0.023	0.127± 0.077	0.029± 0.004
筋肉	肉	0.042± 0.031	0.085± 0.048	0.075± 0.040	0.074± 0.053	0.005± 0.001
皮膚	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	臓	0.155± 0.102	0.251± 0.101	0.195± 0.070	0.208± 0.135	0.013± 0.003
胸腺	腺	0.043± 0.028	0.129± 0.066	0.131± 0.043	0.401± 0.231	0.047± 0.004
脾臓	臓	0.233± 0.162	0.506± 0.245	0.518± 0.216	0.394± 0.173	0.058± 0.014
甲状腺	腺	0.260± 0.172	0.562± 0.254	0.448± 0.149	0.525± 0.308	0.045± 0.006
骨髄	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	腺	0.081± 0.058	0.249± 0.122	0.240± 0.079	0.425± 0.221	0.032± 0.007
唾腺	腺	0.186± 0.133	0.455± 0.274	0.397± 0.164	0.468± 0.230	0.046± 0.011
脾臓	臓	0.292± 0.183	0.550± 0.233	0.535± 0.182	0.495± 0.240	0.028± 0.004
副腎	腎臓	0.338± 0.225	0.597± 0.253	0.568± 0.269	0.580± 0.338	0.041± 0.008
腎臓	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	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 1 g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。) <sup>59)</sup>  
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) <sup>60)</sup>

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 <sup>144)-146)</sup>。

(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。 <sup>61)</sup>

(4) 髄液への移行性

移行しにくい。 <sup>56)</sup>

(5) その他の組織への移行性

外国人データ (*in vitro*) <sup>57)</sup>

<sup>3</sup>H-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 (%)

<sup>3</sup> H-シクロスポリン 濃度 (ng/mL)	分 画	白血球			赤血球
		血漿	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*) <sup>57)</sup>

90%以上

<sup>3</sup>H-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。

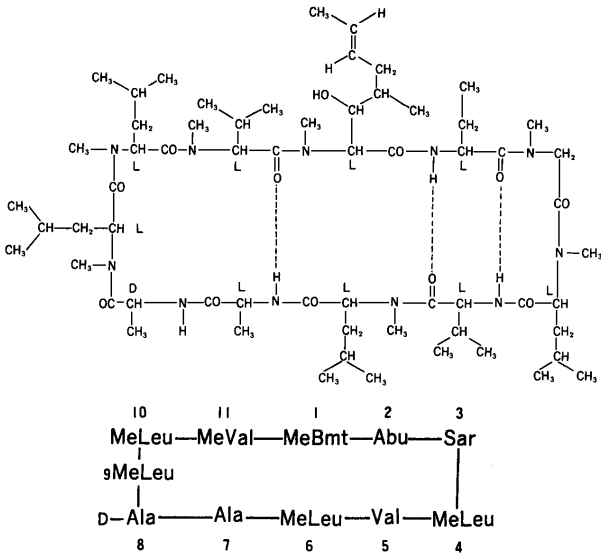
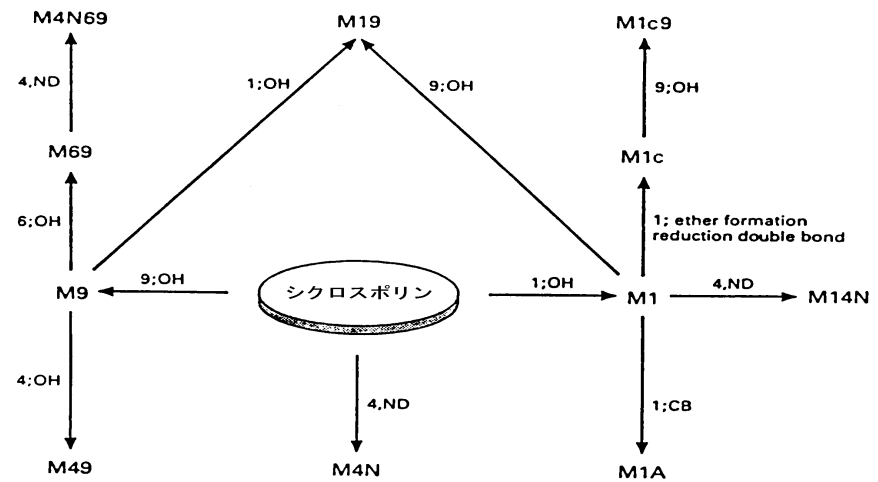
血漿成分へのシクロスポリンの分布 (%)

<sup>3</sup> 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 などである。



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

チトクローム P-450 3A 系  
 初回通過効果を受ける。  
 10~27%<sup>100)</sup>

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

外国人データ (*in vitro*)<sup>62)</sup>

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。

参考：

外国人データ (腎移植患者 13 例)<sup>63)</sup>

血中の主要代謝物 M1、M9、M4N のシクロスポリンに対する AUC 比は、各々、1.03、0.50、0.06 であった。

	シクロスポリン (n=13)	M1 (n=13)	M9 (n=13)	M4N (n=5)
Tmax (hr)	2.7±1.9	3.4±2.8	2.8±1.7	2.7±2.0
Cmax (ng/mL)	670±290	357±132	251±109	85±37
AUC <sub>0-12hr</sub> (ng·hr/mL)	3,006±1,207	2,867±1,027	1,461±706	224±145
AUC比 <sup>1)</sup>	—	1.03±0.39	0.50±0.16	0.06±0.02

平均値±S.D.

1) AUC比：(各代謝物のAUC<sub>0-12hr</sub>) / (シクロスポリンのAUC<sub>0-12hr</sub>)

試験方法：クロスオーバー法で、サンディミュンを経口投与し、全血中シクロスポリン及び主要代謝物(M1、M9、M4N)を HPLC 法で測定した

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<sup>64)</sup>

<sup>3</sup>H-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)

<sup>3</sup>H-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。

<sup>3</sup>H-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

外国人データ

<sup>3</sup>H-シクロスポリン 300mg 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)

VII-8. トランスポーターに関する情報

P 糖蛋白の阻害作用を有する。

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。<sup>65)</sup>

血液透析：ほとんど除去されない。

・外国人データ<sup>66)</sup>

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

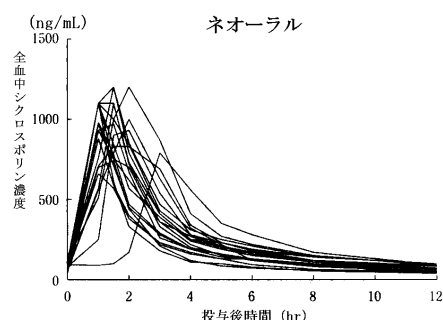
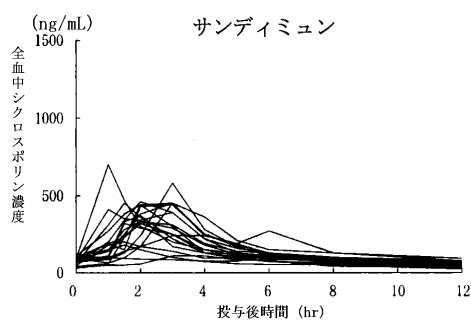
サンディミュンに吸収不良\*を示す腎移植患者における薬物動態<sup>53)</sup>

(ネオーラル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いため、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、サンディミュンカプセル\*または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。

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

※サンディミュンカプセルは 2019 年 4 月に国内にて承認整理している



パラメータ	サンディミュン	ネオーラル
$AUC_{0-12hr}/Dose$ ( $\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ )	$17.4 \pm 6.8$	$32.2 \pm 8.3$
$C_{max}/Dose$ ( $\text{ng/mL/mg}$ )	$3.93 \pm 1.87$	$10.49 \pm 3.00$
$C_{min}/Dose$ ( $\text{ng/mL/mg}$ )	$0.58 \pm 0.23$	$0.77 \pm 0.26$
$T_{max}$ (hr)	$2.4 \pm 1.1$	$1.4 \pm 0.5$

VII-11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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 本剤はネオーラルと生物学的に同等ではなく、ネオーラルはバイオアベイラビリティが向上しているため、本剤からネオーラルに切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）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、本剤の投与量を上回らないようにするなど、注意すること。十分な本剤使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。

一方、ネオーラルから本剤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。[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 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、Cmax）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サンディミュンを再投与した場合、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 C<sub>max</sub> が約 2.5 倍、AUC が約 5 倍に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-2. 効能又は効果に関連する注意」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-4. 用法及び用量に関連する注意」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 本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度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。  
〔7.1 参照〕
- 8.2 ネオオーラルから本剤への切り換えは、本剤とネオオーラ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。〔1.2、16.1.1、16.1.2 参照〕
- 8.3 ネオオーラルは本剤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、本剤とネオオーラル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。

（解説）

- 8.1 サンディミュ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、サンディミュン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、サンディミュン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、悪性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。<sup>2), 67)</sup>
- 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。

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 腎機能障害のある患者

腎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。

(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。

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。

(解説)

悪性腫瘍またはその既往歴のある患者にシクロスポリンを投与する場合、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 PUVA 療法を含む紫外線療法中の患者

[10.2 参照]

(解説)

「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 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。

(解説)

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)

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。

(「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。

(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」「VIII-8. 副作用」の項参照)

## (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。

(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」「VIII-8. 副作用」の項参照)

## (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<sup>1~4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

(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。<sup>134)</sup>

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<sup>143),145)</sup>、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<sup>144)</sup>、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<sup>146)</sup>。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、膵臓、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<sup>147)</sup>。

(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** 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患者に投与する際には、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)

**9.7.1** シクロスポリン製剤の臨床試験において、2歳未満の症例に対する使用例は少なく評価するには十分ではないため、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。

なお、サンディミュンの再審査期間中に実施した使用成績調査(腎移植、骨髄移植及びベーチェット病)では、15歳未満の小児への投与例が229例報告され、そのうち、幼児(7歳未満)の副作用発現状況を成人と比較した結果、特に顕著な差は認められなかったが、乳児(1歳未満)の使用例は3例と少なかった。また、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の2歳未満の症例において、サンディミュンの副作用発現率は80%(4例/5例)と高かった。海外では1歳未満の新生児に心移植が行われていること、また、その中には低出生体重児が含まれていることなど1歳未満の症例に使用されることが考えられるので、より具体的に注意を喚起した。

**9.7.2** 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。

**9.7.3** 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 上昇など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

10. 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。<sup>68)</sup>

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン、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) [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) <sup>69)</sup> (プログラフ、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 <sup>70)</sup> (リバロ) ロスバスタチン <sup>71)</sup> (クレストール) [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇 (ピタバスタチン: C <sub>max</sub> 6.6 倍、AUC4.6 倍、ロスバスタチン: C <sub>max</sub> 10.6 倍、AUC7.1 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 <sup>72)</sup> (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 <sup>73)</sup> (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 <sub>max</sub> 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。

(解説)

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)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 <sup>74)</sup> 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 <sup>75)</sup> 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。

## (解説)

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 <sup>76)</sup> アムホテリシンB <sup>77)</sup> アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン <sup>78)</sup> 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 <sup>79)</sup> シプロフロキサシン <sup>80)</sup> バンコマイシン <sup>81)</sup> ガンシクロビル <sup>82)</sup> フィブラート系薬剤 ベザフィブラート <sup>83)</sup> フェノフィブラート <sup>84)</sup> 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。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
メルファラン注射剤 <sup>85)</sup>		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 <sup>86), 87)</sup> 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。	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。

## (解説)

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 <sup>88)</sup> カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン <sup>89)</sup> ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン <sup>90)</sup> ジョサマイシン等 クロラムフェニコール <sup>92)</sup> アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール <sup>93)</sup> イトラコナゾール等 ノルフロキサシン <sup>94)</sup> HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル <sup>95)</sup> 等 コビシスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 <sup>96)</sup> ダナゾール <sup>97)</sup> ブロモクリプチン アロプリノール <sup>98)</sup> フルボキサミン <sup>99)</sup> 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 <sup>104)</sup>		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 <sup>101)</sup>		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。
胆汁酸製剤 <sup>102)</sup>		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 <sup>103)</sup> 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 <sup>105)</sup>	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。

(解説)

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。

また、サンディミュンは脂溶性薬剤であるため、吸収過程において胆汁酸の影響を受ける。

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 106), 107)	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 <sup>108)</sup> 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 <sup>109)</sup>		機序は不明である。
コルヒチン <sup>110), 111)</sup> [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。

(解説)

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 <sup>112)</sup> チクロピジン <sup>113)</sup> 抗てんかん剤 フェノバルビタール <sup>114)</sup> フェニトイン <sup>115)</sup> カルバマゼピン <sup>116)</sup> モダフィニル <sup>117)</sup> 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 <sup>118)</sup>	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 <sup>119)</sup> ランレオチド パシレオチド プロブコール <sup>120)</sup>	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 <sup>121)</sup>	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。	機序は不明である。

(解説)

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。また、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、注意して投与すること。	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こることがある。

(解説)

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。	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。
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 <sup>122)</sup>	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ると考えられる。
ジゴキシン <sup>87),123)</sup>	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こと。	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 <sup>124)</sup>	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロナンセリン 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 <sup>91)</sup>	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。
エベロリムス <sup>125)</sup>	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porter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porter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 <sup>126)</sup>	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。
エルロンボパグ	エルロンボパグの血中濃度が低下したとの報告 <sup>141)</sup> 及び高値を示したとの報告 <sup>142)</sup> がある。	機序は不明である。

(解説)

ジゴキシシン：ジゴキシシンは 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 <sup>127)</sup> 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 <sup>128)</sup>	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 <sup>129)</sup> スピロラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 <sup>87)</sup> ACE阻害剤 <sup>87)</sup> アンジオテンシンII受容体拮抗剤 <sup>87)</sup> β-遮断剤 <sup>87)</sup> ヘパリン <sup>87)</sup> 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 <sup>130)</sup> 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 <sub>3</sub> 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 <sub>3</sub> 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。

(解説)

**HMG-CoA還元酵素阻害剤**：機序は明確ではないが、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**：機序は明確ではないが、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〉

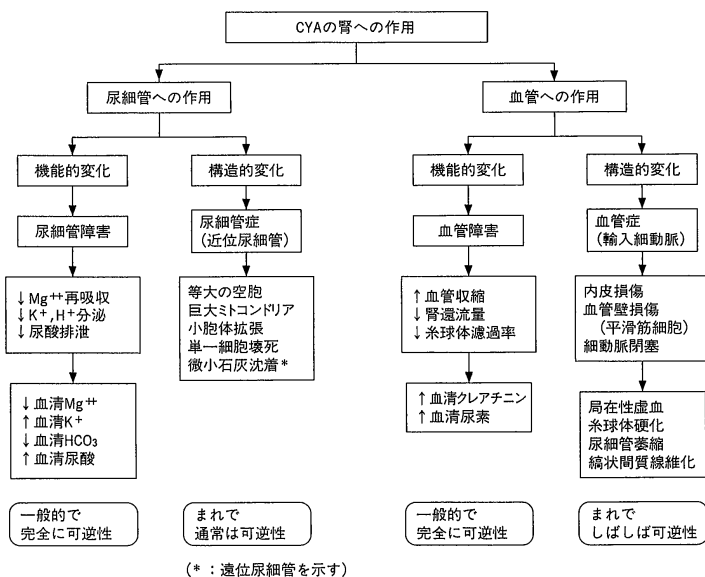
11.1.1 腎障害 (5%以上)

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み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。<sup>131), 132)</sup>



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、器質性尿細管障害で、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（GOT）、ALT（GPT）、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。<sup>133)</sup>

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、带状疱疹等）を併発することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。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）

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感染患者や、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、通常数ヶ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、ヒトポリオー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）の発現の可能性が高まることがある。 [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。

(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、サンディミュン内用液・カプセル※・注射液、ネオーラル内用液・カプセル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。

※サンディミュンカプセルは2019年4月に国内にて承認整理している。

**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)

**心移植**

75例中、何らかの副作用が報告されたのは39例(52.0%)で、主なものは腎機能障害7件(9.3%)、高血圧7件(9.3%)、腎不全3件(4.0%)、血中クレアチニン増加3件(4.0%)、白血球減少3件(4.0%)等であった。

(再審査終了時までの集計)

**肺移植**

91例中、何らかの副作用が報告されたのは44例(48.4%)で、主な副作用は肺炎10件(11.0%)、サイトメガロウイルス血症10件(11.0%)、腎機能障害7件(7.7%)、肝機能異常5件(5.5%)等であった。

(再審査終了時までの集計)

**脾移植**

5例中、2例(40.0%)に副作用が報告され、それぞれニューモシスチス・イロベチイ肺炎1件(20.0%)、発熱1件(20.0%)であった。

(再審査終了時までの集計)

### 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)

ネオーラル・サンディミュン副作用集計成績：p72～p78 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

### 13.1 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)

サンディミュンにおける過量投与の報告は少なく、対処方法は一般療法と対症療法が主となる。サンディミュンを経口投与後 2 時間以内であれば、催吐、胃洗浄が有効と考えられる。<sup>2)</sup>

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。

### <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。<sup>135)</sup>

## VIII-11. 適用上の注意

該当しない

## VIII-12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 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。<sup>74)</sup> 従って、長期に PUVA 療法を受けたことがある乾癬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。<sup>136)</sup> 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、末梢血濃度に比べシクロスポリン濃度が高く測定されるとの報告があり<sup>137)</sup> 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ため<sup>138)</sup>、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」の項参照

#### (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； $4 \times 10^{-6}$ ・ $4 \times 10^{-5}$  M、ウサギ； $2.2 \times 10^{-6}$ ・ $2.2 \times 10^{-5}$  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； $10^{-6}$ ・ $4 \times 10^{-6}$  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  
摘出子宮のオキントシンによる収縮（ラット； $4 \times 10^{-6}$ ・ $4 \times 10^{-5}$  M）、尿量及び尿中 Na<sup>+</sup>と K<sup>+</sup> 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

該当資料なし

### IX-2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg) は、下表のとおりである。

投与経路	動物種		マウス		ラット		ウサギ	
	雄	雌	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。

#### (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。

(3) 遺伝毒性試験

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 vitro* 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遺伝毒性は示されなかった。<sup>140)</sup>

(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。

(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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし



## X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製剤：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） 有効成分：シクロスポリン 劇薬																		
X-2. 有効期間	有効期間：3年																		
X-3. 包装状態での貯法	室温保存																		
X-4. 取扱い上の注意	低温（約 5℃以下）で保存すると沈殿を生じることがある。沈殿を生じた場合は常温にて溶解後使用すること。																		
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：なし くすりのしおり：あり																		
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ネオーラル内用液 10%、ネオーラル 10mg カプセル、25mg カプセル、50mg カプセル、サンディミュン点滴静注用 250mg、パピロックミニ点眼液 0.1% 同 効 薬：タクロリムス																		
X-7. 国際誕生年月日	1982年12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	サンディミュン内用液 10% 製造販売承認年月日：2009年8月18日 承認番号：22100AMX02230000 薬価基準収載年月日：2010年5月28日  サンディミュン内用液（旧販売名） 販売開始年月日：1986年2月28日  <参考> サンディミュン内用液（旧販売名） 製造販売承認年月日：1985年11月5日 承認番号：16000MZY00302000 薬価基準収載年月日：1985年12月17日  サンディミュンカプセルは2019年4月1日に国内にて承認整理している。																		
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	効能・効果追加： <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">効能・効果</th> <th style="width: 50%;">サンディミュン内用液</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベーチェット病</td> <td>1987年6月30日</td> </tr> <tr> <td>肝 移 植</td> <td>1991年12月3日</td> </tr> <tr> <td>乾 癬</td> <td>1992年10月2日</td> </tr> <tr> <td>再生不良性貧血 ・ 赤芽球癆</td> <td>1995年9月29日</td> </tr> <tr> <td>ネフローゼ症候群</td> <td>1996年1月31日</td> </tr> <tr> <td>心 移 植</td> <td>2001年6月20日</td> </tr> <tr> <td>肺 移 植</td> <td>2003年1月31日</td> </tr> <tr> <td>膵 移 植</td> <td>2005年1月26日</td> </tr> </tbody> </table>	効能・効果	サンディミュン内用液	ベーチェット病	1987年6月30日	肝 移 植	1991年12月3日	乾 癬	1992年10月2日	再生不良性貧血 ・ 赤芽球癆	1995年9月29日	ネフローゼ症候群	1996年1月31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
効能・効果	サンディミュン内用液																		
ベーチェット病	1987年6月30日																		
肝 移 植	1991年12月3日																		
乾 癬	1992年10月2日																		
再生不良性貧血 ・ 赤芽球癆	1995年9月29日																		
ネフローゼ症候群	1996年1月31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																		
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	用法・用量変更については、X-10.を参照  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 12 mg」から「1日量 9～12 mg」に、ベーチ																		

ェット病の初期投与量が「1日1回10 mg/kg から開始し、1ヵ月毎に1～2 mg/kg 減量」を、「1日量5 mg/kg を1日1回又は2回に分け開始し、1ヵ月毎に1～2 mg/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、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。

**X-11. 再審査期間**

再審査期間は以下のとおりである。

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・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

**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**

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
3999004S1036	3999004S2032	1088267010202	620882601

**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。

## XI. 文献

### XI-1. 引用文献

- |  | 社内文献 No.   |
|--|------------|
| 1) El Tayar, N. et al. : J.Med.Chem. 1993; 36(24): 3757-3764 (PMID : 8254605)            | [20001769] |
| 2) 岩崎洋治ほか : 移植 1985; 20(S): 399-421  | [19855237] |
| 3) 吉村了勇ほか : 移植 1988; 23(6): 582-587  | [19885686] |
| 4) 高原史郎ほか : 腎と透析 1988; 25(6): 1067-1071  | [19885633] |
| 5) 高橋公太ほか : 腎と透析 1988; 25(6): 1073-1076  | [19885634] |
| 6) 柏原英彦ほか : 今日の移植 1988; 1(3): 285-290  | [19885756] |
| 7) 深尾 立ほか : 今日の移植 1989; 2(2): 185-188  | [19895499] |
| 8) 打田和治ほか : 移植 1989; 24(4): 331-336  | [19895290] |
| 9) 坂本 薫ほか : 今日の移植 1989; 2(3): 257-262  | [19895330] |
| 10) 社内資料 : サンディミュン : 肝移植に対する臨床試験   | [20002849] |
| 11) Eisen,H.J.et al. : Transplantation 1999; 68(5): 663-671(PMID: 10507486)              | [20006172] |
| 12) Olivari,M.T.et al. : Circulation 1990; 82 (5 Suppl.): IV276- IV280 (PMID : 2225416)  | [20006173] |
| 13) Cooper,J.D.et al. : J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 1994; 107(2): 460-470 (PMID : 8302065) | [20006174] |
| 14) Palmer,S.M.et al. : Chest 1999; 116(1): 127-133 (PMID : 10424515)                    | [20006368] |
| 15) Cantarovich, D. et al. : Kidney Int. 1998; 54(4): 1351-1356 (PMID : 9767555)         | [20006369] |
| 16) 正岡 徹ほか : 移植 1985; 20(2): 136-143   | [19855043] |
| 17) 手島博文ほか : 今日の移植 1989; 2(1): 87-91   | [19895259] |
| 18) 稲葉午朗ほか : 炎症 1986; 6(2): 189-198  | [19865068] |
| 19) 稲葉午朗ほか : 新薬と臨床 1989; 38(1): 10-16  | [19895006] |
| 20) 北村 聖ほか : 臨床血液 1995; 36(3): 175-184   | [19955172] |
| 21) 東條静夫ほか : 腎と透析 1994; 37(3): 565-608   | [19945707] |
| 22) 社内資料 : シクロスポリンの腎移植患者における安全性試験について  | [20002848] |
| 23) 中川秀己ほか : 西日皮膚 1991; 53(1): 118-129   | [19915143] |
| 24) 東條静夫ほか : 腎と透析 1994; 37(2): 349-406,  | [19945555] |
| 25) 増田寛次郎ほか : 臨床評価 1986; 14(2): 437-461  | [19865091] |
| 26) 大河原 章ほか : 臨床医薬 1991; 7(3): 617-633   | [19915183] |
| 27) 東條静夫ほか : 腎と透析 1994; 37(3): 565-608   | [19945707] |
| 28) 竹松英明ほか : 西日皮膚 1990; 52(5): 1046-1050   | [19905726] |
| 29) 中川秀己ほか : 西日皮膚 1991; 53(4): 837-844   | [19915582] |
| 30) 東 徹 ほか : 腎と透析 1994; 37(4): 771-800   | [19945719] |
| 31) Ota,K.et al. : Clin.Nephrol. 2000; 53(3): 182-187 (PMID : 10749296)                  | [20048513] |
| 32) Liu, J. et al. : Cell 1991; 66(4): 807-815 (PMID : 1715244)                          | [20001770] |
| 33) Clipstone, N.A. et al. : Nature 1992; 357(6380): 695-697 (PMID : 1377362)            | [20001771] |
| 34) Wiesinger, D. et al. : Immunobiology 1979; 156(4-5): 454-463                         | [19966437] |
| 35) Andrus, L. et al. : Scand.J.Immunol. 1982; 15(5): 449-458 (PMID : 6808656)           | [19966456] |
| 36) 松本達二ほか : 薬理と治療 1991; 19(5): 1753-1761  | [19915435] |
| 37) Hess, A.D. et al. : Transplant.Proc. 1981; 13(1 Pt.1): 374-378 (PMID : 6455794)      | [19966439] |
| 38) Dunn, D.C. et al. : Transplantation 1979; 27(5): 359-361 (PMID : 373195)             | [19966436] |
| 39) Homan, W.P. et al. : Surgery 1980; 88(1): 168-173 (PMID : 6992318)                   | [19966441] |

- 40) Williams, J.W. et al. : J.Surg.Res. 1982; 32(6): 576-585 (PMID : 7045528) [19966459]
- 41) Calne,R.Y. et al. : Lancet 1978; 1(8075) : 1183-1185 (PMID : 77948) [20200046]
- 42) Reitz,B.A.et al. : Transplant.Proc. 1981; 13(1 Pt.1): 393-396 (PMID : 6791329) [20200047]
- 43) Norin,A.J.et al. : Transplantation 1982; 34(6): 372-375 (PMID : 6760496) [20030121]
- 44) McMaster, P. et al. : Br.Med.J. 1980; 280(6212): 444-445 (PMID : 6989429) [20050356]
- 45) Borel, J.F. : Transplant.Proc. 1981; 13(1 Pt.1): 344-348 (PMID : 7022850) [19968914]
- 46) Nussenblatt, R.B. et al. : J.Clin.Invest. 1981; 67(4): 1228-1231 (PMID : 7204576) [19968913]
- 47) Nakao, S. et al. : Exp.Hematol. 1995; 23(5): 433-438 (PMID : 7720814) [19968187]
- 48) Nagamatsu, T. et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1992; 58(1): 27-36 (PMID : 1640660) [19968014]
- 49) 中川秀己ほか : 日本皮膚科学会雑誌 2004; 114(6): 1093-1105 [20043881]
- 50) Mueller, E.A. et al. : Pharm.Res. 1994; 11(2): 301-304 (PMID : 8165192) [19968142]
- 51) 高原史郎ほか : 今日の移植 1999 ; 12(S): 5-24 [20000066]
- 52) Nashan,B. et al. : Transplant.Proc. 1988; 20(2,S2),637-639 (PMID: 3284113) [19966746]
- 53) 高原史郎ほか : 今日の移植 1999 ; 12(S): 25-41 [20000067]
- 54) Mueller, E.A. et al. : Pharm.Res. 1994; 12(22): 400-404 (PMID : 7913624) [20001772]
- 55) Beveridge,T.et al. : Curr.Ther.Res. 1981; 30(1): 5-18 [19966446]
- 56) Ptachcinski,R.J.et al. : Clin.Pharmacokinet. 1986; 11(2): 107-132 (PMID : 3514043) [20003465]
- 57) Lemaire, M. et al. : J.Pharm.Pharmacol. 1982; 34(11): 715-718 (PMID : 6129301) [19966458]
- 58) Venkataramanan, R. et al. : Transplant.Proc. 1985; 17(1 Pt.1): 286-289 (PMID : 21151751) [20001774]
- 59) Shirai, A. et al. : Biochim.Biophys.Acta 1994; 1222(3): 400-404 (PMID : 7913624) [20001775]
- 60) Flechner, S.M. et al. : Am.J.Kidney Dis. 1985; 5(1): 60-63 (PMID : 3155592) [19966522]
- 61) 井田孔明ほか : 周産期医学 1992; 22(6): 865-868 [19925283]
- 62) Copeland, K.R. et al. : Clin.Chem. 1990; 36(2): 225-229 (PMID : 2137384) [20001776]
- 63) Vernillet, L. et al. : Transplant.Proc. 1994; 26(5): 2964-2968 (PMID : 7940936) [20001777]
- 64) Maurer, G. : Transplant.Proc. 1985; 17(4,S1) : 19-26(PMID: 3895660) [19966539]
- 65) 熊野和雄ほか : 移植 1988 ; 23(3): 266-273 [19885251]
- 66) Venkataramanan, R. et al. : J.Clin.Pharmacol. 1984; 24(11-12): 528-531 (PMID : 6392355) [19966505]
- 67) 落合武徳ほか : 移植 1986; 21(3): 255-278 [19865082]
- 68) Zhang, L. et al. : Mol.Pharmaceut. 2006; 3(1): 62-69 (PMID : 16686370) [20084913]
- 69) Starzl, T.E. et al. : Lancet 1989; 2(8670): 1000-1004 (PMID : 2478846) [19966865]
- 70) 蓮沼智子ほか : 臨床医薬 2003; 19(4): 381-389 [20032708]
- 71) Simonson, S.G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2004; 76(2): 167-177 (PMID : 15289793) [20052795]

- 72) Binet, I. et al. : *Kidney Int.* 2000; 57(1): 224-231 (PMID : 10620203) [20052163]
- 73) Rebello, S. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51(11): 1549-1560 (PMID : 21406600) [20111642]
- 74) van de Kerkhof, P.C.M. et al. : *Br. J. Dermatol.* 1997; 136(2): 275-278 (PMID : 9068750) [20001778]
- 75) Versluis, D.J. et al. : *Antiviral Res.* 1985; S1: 289-292 (PMID : 3909959) [19966584]
- 76) Morales, J.M. et al. : *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10(6): 882-883 (PMID : 7566623) [20001779]
- 77) Kennedy, M.S. et al. : *Transplantation* 1983; 35(3): 211-215 (PMID : 6340275) [19966468]
- 78) Termeer, A. et al. : *Transplantation* 1986; 42(2): 220-221 (PMID : 3526659) [19966598]
- 79) Thompson, J.F. et al. : *Transplantation* 1983; 36(2): 204-206 (PMID : 6349046) [19966471]
- 80) Avent, C.K. et al. : *Am. J. Med.* 1988; 85(3): 452-453 (PMID : 3046358) [19966761]
- 81) Kureishi, A. et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991; 35(11): 2246-2252 (PMID : 1839490) [19967998]
- 82) Megison, S.M. et al. : *Transplantation* 1991; 52(1): 151-154 (PMID : 1650042) [19967985]
- 83) Lipkin, G.W. et al. : *Lancet* 1993; 341(8841): 371 (PMID : 8094133) [20052945]
- 84) Angeles, C. et al. : *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44(3): 543-550 (PMID : 15332227) [20052946]
- 85) Morgenstern, G.R. et al. : *Lancet* 1982; 2(8311): 1342 (PMID : 6128626) [20052947]
- 86) Sturrock, N.D.C. et al. : *J. Hypertens.* 1994; 12(8): 919-924 (PMID : 7814851) [19968158]
- 87) Perazella, M.A. : *Am. J. Med.* 2000; 109(4): 307-314 (PMID : 10996582) [20084915]
- 88) Egami, J. et al. : *J. Am. Coll. Cardiol.* 21(2), 1993; 21(2): 141A abs.878-9 [19968107]
- 89) Bourbigot, B. et al. : *Lancet* 1986; 1(8495): 1447 (PMID : 2872552) [19966592]
- 90) Hourmant, M. et al. : *Transplant. Proc.* 1985; 17(6): 2723-272 [19966570]
- 91) Zimmerman, J.J. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43(10): 1168-76 (PMID:14517200) [20240133]
- 92) Steinfurt, C.L. et al. : *Med. J. Aust.* 1994; 161(7): 455 (PMID : 7935110) [20001781]
- 93) Sud, K. et al. : *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14(7): 1698-1703 (PMID : 10435879) [20001780]
- 94) 浅野友彦ほか : *移植* 1992; 27(5): 689 [19925661]
- 95) Smak Gregoor, P.J.H. et al. : *Transplantation* 1999; 68(8): 1210 (PMID : 10551655) [20001782]
- 96) Deray, G. et al. : *Lancet* 1987; 1(8525): 158-159 (PMID : 2879990) [19966626]
- 97) Blatt, J. et al. : *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1996; 18(1): 95 (PMID : 8556380) [20001783]
- 98) Stevens, S.L. et al. : *South. Med. J.* 1992; 85(12): 1265-1266 [19968077]
- 99) Vella, J.P. et al. : *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31(2): 320-323 (PMID : 9469504) [20001784]
- 100) Lemaire, M. et al. : *Transplant. Proc.* 1990; 22(3): 1110-1112 (PMID: 2190375) [20220337]
- 101) Wadhwa, N.K. et al. : *Transplantation* 1987; 43(2): 211-213 (PMID : 3544377) [19966638]

- 102) Lindholm,A.et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 1990; 29(5): 541-548 [19967854]
- 103) Keogh, A. et al. : Transplantation 1988; 46(3): 478-479 (PMID : 3047945) [19966774]
- 104) Kaijser, M. et al. : Clin.Transplant. 1997; 11(6): 577-581 (PMID : 9408688) [20084932]
- 105) Ku,Y.M.et al. : J.Clin.Pharmacol.1998; 38(10): 959-965 (PMID : 9807978) [20001773]
- 106) Klintmalm, G. et al. : Lancet 1984; 1(8379): 731 (PMID : 6143058) [19966485]
- 107) Öst, L. : Transplantation 1987; 44(4): 533-535 (PMID : 3313841) [20001785]
- 108) Malingré,M.M. et al. : J. Clin. Oncol. 2001; 19(4) : 1160-1166 (PMID : 11181682) [20030758]
- 109) Bergman, A.J. et al. : J.Clin.Pharmacol. 2006; 46(3): 328-336 (PMID : 16490809) [20084934]
- 110) Eleftheriou,G.et al. : Clin Toxicol . 2008; 46(9): 827-830 (PMID : 18608282) [20110353]
- 111) Bouquié,R.et al. : J Clin Rheumatol. 2011; 17(1): 28-30 (PMID : 21169852) [20111064]
- 112) Hebert, M.F. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 1992; 52(5): 453-457 (PMID : 1424418) [20001786]
- 113) Birmelè, B. et al. : Nephrol.Dial.Transplant. 1991; 6(2): 150-151 (PMID : 1857531) [20001787]
- 114) Carstensen, H. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 1986; 21(5): 550-551 (PMID : 3521692) [19966587]
- 115) Keown, P.A. et al. : Transplant.Proc. 1982; 14(4): 659-661 (PMID : 6762722) [19966462]
- 116) Lele, P. et al. : Kidney Int. 1985; 27(1): 344 [19966514]
- 117) Le Caheux, P. et al. : Press Med. 1997; 26: 466 (PMID : 9137371) [20084933]
- 118) Ruschitzka, F. et al. : Lancet 2000; 355(9203): 548-549 (PMID : 10683008) [20001789]
- 119) Landgraf, R. et al. : Transplantation 1987; 44(5): 724-725 (PMID : 2891211) [19966702]
- 120) Sundararajan, V. et al. : Transplant.Proc. 1991; 23(3): 2028-2032 (PMID : 2063476) [19967964]
- 121) Jensen,P. et al. : Acta Derm. Venereol. 1996 ; 76(4): 280-281 (PMID : 8869684) [20016876]
- 122) Kajosaari, LI. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2005; 78(4): 388-399 (PMID : 16198658) [20131028]
- 123) Dorian, P. et al. : Clin.Invest.Med. 1988; 11(2): 108-112 (PMID : 3396255) [19966764]
- 124) Spence, R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2010; 88(4): 513-520 (PMID : 20811346) [20106951]
- 125) Kovarik, J.M.et al. : J.Clin.Pharmacol. 2002; 42(1): 95-99 (PMID : 11808830) [20084939]
- 126) Smak Gregoor, P.J.H. et al. : Nephrol.Dial.Transplant. 1999; 14(3): 706-708 (PMID : 10193823) [20084936]
- 127) Rodríguez, J.A. et al. : Transplant.Proc. 1999; 31(6): 2522-2523 (PMID : 10500698) [20001790]
- 128) Slavin, J. et al. : Lancet 1987; 2(8561): 739 (PMID : 19249635) [19966684]
- 129) Bantle, J.P. et al. : Clin.Res. 1983; 31(4): 747A [19966475]
- 130) Tiller, D.J. et al. : Lancet 1985; 1(8426): 453 (PMID : 2857822) [19966513]
- 131) 打田和治ほか : BIO Clinica 1996; 11(13): 988-994 [19976169]

- 132) Mason, J. : Br.J.Dermatol. 1990; 122(S36): 71-77 [20001791]  
(PMID : 2369570)
- 133) de Groen, P.C. : Transplant.Proc. 1990; 22(3): [19967878]  
1197-1202 (PMID : 2190381)
- 134) Armenti, V.T. et al. : Transplant.Proc. 1998; 30(5): [20001792]  
1732-1734 (PMID : 9723259)
- 135) Arellano, F. et al. : Drug Saf. 1991; 6(4): 266-276 [19967987]  
(PMID : 1888442)
- 136) von Graffenried, B. et al. : Clin.Nephrol. 1991; [19967960]  
35(S1): S48-S60(PMID: 1860268)
- 137) 中村敏明ほか : 臨床薬理 1999; 30(1): 17-20 [19990521]
- 138) 岩崎雅志ほか : 日本泌尿器科学会雑誌 1996; 87(1): [19965002]  
42-49
- 139) Oka, T. et al. : Pharmacometrics 1988; 35(4): 273- [19885273]  
285
- 140) Matter, B.E. et al. : Mutat.Res. 1982; 105(4): 257- [19966460]  
264 (PMID : 7133032)
- 141) 社内資料 : エルトロンボパグとシクロスポリンの薬 [20160747]  
物相互作用 (201583 試験)
- 142) 社内資料 : レボレード錠 国内第ⅡⅢ相試験 [20170501]  
(ETB115E1201 試験)
- 143) Baxi,L.V.et al. : Am.J.Obstet.Gynecol. 1993; 169(1): [20180291]  
33-34 (PMID : 8333472)
- 144) Burrows,D.A.et al. : Obstet.Gynecol. 1988; 72(3): [20180292]  
459-461 (PMID : 3043294)
- 145) Lowenstein,B.R.et al. : Am.J.Obstet.Gynecol. 1988; [20180293]  
158(3): 589-590 (PMID : 3279787)
- 146) Flechner,S.M.et al. : Am.J.Kidney Dis. 1985; 5(1): [19966522]  
60-63 (PMID : 3155592)
- 147) Coscia,L.A.et al. : Best Pract.Res.Clin.Obstet.Gy- [20180295]  
naecol. 2014; 28(8): 1174-1187 (PMID :  
25175414)
- 148) 中川秀己ほか : 西日本皮膚科 1991; 53(3): 583-586 [19915424]
- 149) 上出良一ほか : 西日本皮膚科. 1991; 53(4): 824-829 [19915579]

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、サンディミュン内用液は7カ国で承認されている。なお、本邦におけるサンディミュン内用液の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 4. 効能又は効果

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制  
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植
- 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）

#### 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1回又は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。

##### 〈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1回又は2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

##### 〈ベーチェット病〉

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に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ヵ月毎に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、症状により適宜増減する。また、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。

##### 〈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。



アメリカ (2023年9月)

販売名 (会社名)	発売年	剤形
Sandimmune® Soft Gelatin Capsules Sandimmune® Oral Solution (Novartis Pharmaceuticals Corporation)	1983年	Sandimmune Soft Gelatin Capsules : 25 mg,100mg Sandimmune Oral Solution: : 50mL (100mg/mL)
効能・効果	用法・用量	
Sandimmune (cyclosporine) is indicated for the prophylaxis of organ rejection in kidney, liver, and heart allogeneic transplants. It is always to be used with adrenal corticosteroids. The drug may also be used in the treatment of chronic rejection in patients previously treated with other immunosuppressive agents.	The initial oral dose of Sandimmune (cyclosporine) should be given 4 to 12 hours prior to transplantation as a single dose of <u>15 mg/kg</u> . Although a daily single dose of <u>14 to 18 mg/kg</u> was used in most clinical trials, few centers continue to use the highest dose, most favoring the lower end of the scale. There is a trend towards use of even lower initial doses for renal transplantation in the ranges of 10 to 14 mg/kg/day. The initial single daily dose is continued postoperatively for 1 to 2 weeks and then tapered by 5% per week to a maintenance dose of <u>5 to 10 mg/kg/day</u> . Some centers have successfully tapered the maintenance dose to as low as 3 mg/kg/day in selected renal transplant patients without an apparent rise in rejection rate. (See Blood Concentration Monitoring, below)	

(注意)

- ・ \_\_\_\_\_部の用法・用量については、日本の承認事項と異なる。

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「生殖能を有する者、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
<p>米国の添付文書 (2023年9月)</p>	<p><b>Pregnancy</b> 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 (see Data). 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. The alcohol content of Sandimmune should be taken into account when given to pregnant women (see WARNINGS, Special Excipients). 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><b>Nursing Mothers</b> 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 Sandimmune should be taken into account when given to lactating women (see WARNINGS, Special Excipients). 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 Sandimmune and any potential adverse effects on the breastfed infant from</p>

	Sandimmune or from the underlying maternal condition.
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2024年3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、米国添付文書とは異なる。

<b>9.7 小児等</b>
9.7.1 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患者に投与する際には、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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年9月)	<b>Pediatric Use</b> Although no adequate and well-controlled studies have been conducted in children, patients as young as 6 months of age have received the drug with no unusual adverse effects.

## 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	
(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	該当しない
X III-2. その他の関連資料	サンディミュン内用液製品封入の患者向けしおり

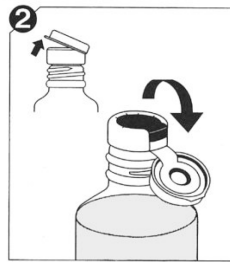
## —患者さんへのお知らせ—

### 計量ピペットの使い方

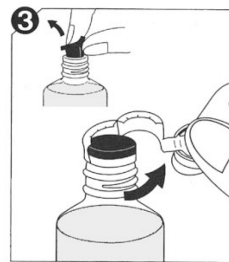
下記の使用方法をよく読んでお飲み下さい。



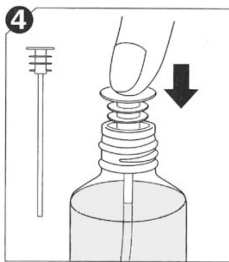
● 薬液の入ったびんのキャップの蓋をまっすぐ上に起こします。



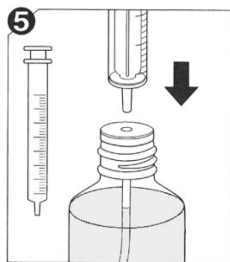
● 蓋を矢印の方向にゆっくり口金を引いて下さい。(強く引きすぎると両端が切れてしまいます。また、口金の切断面に手を触れないよう注意して下さい)



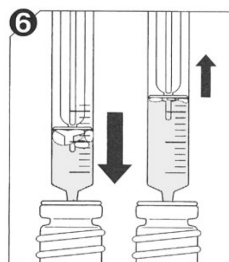
● 矢印のように回して口金をはずして下さい。  
● ゴム栓を取り外して下さい。(ゴム栓は不要ですので捨てて下さい)



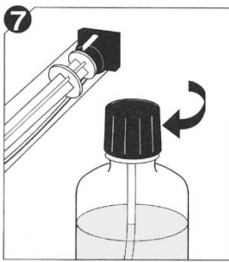
● 添付のケースからチューブ付きの中栓を取り出し、びんにしっかり装着して下さい。



● 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)



● 目盛を見るときは、ピペットをまっすぐに立てて下さい。



● 液量が少なくなったらびんを斜めにして静かに操作します。

- 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。
- このお薬は低い温度(5℃以下)で保存すると、沈殿を生じることがあります。その場合は常温において、沈殿が溶け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。

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
<b>感染症および寄生虫症</b>							
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)
帯状疱疹	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)	—
膿痂疹	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)
<b>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）</b>							
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
<b>血液およびリンパ系障害</b>							
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)	—	—	—
正色素性正球性貧血	—	—	—	—	—	—	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)	—	—	—	—
<b>免疫系障害</b>							
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)	—	—	—	—	—	—
<b>代謝および栄養障害</b>							
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)	—	—	—
<b>精神障害</b>							
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)	—	—	—	—	—	—

	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
<b>神経系障害</b>							
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)	—	—	—	—	—	—
<b>眼障害</b>							
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)	—	—	—	—	—	—
<b>耳および迷路障害</b>							
耳鳴	—	—	—	6(1.36)	2(0.11)	—	—
難聴	—	—	—	2(0.45)	—	—	—
<b>心臓障害</b>							
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)
<b>血管障害</b>							
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)	—	—	—	—	—	—
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>							
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	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
<b>胃腸障害</b>							
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)
<b>肝胆道系障害</b>							
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)	—

(その5)

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
<b>皮膚および皮下組織障害</b>							
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)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>							
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)	—	—	—	—	—	—
<b>腎および尿路障害</b>							
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)	—
腎尿細管壊死	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
腎尿細管障害	1(0.04)	—	—	—	—	—	1(0.07)
巣状糸球体硬化症	—	—	—	—	—	—	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)	—	—	—	—	—	—
<b>生殖系および乳房障害</b>							
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
<b>全身障害および投与局所様態</b>							
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)	—
<b>臨床検査</b>							
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)	—	—	—	—	—	—

(その7)

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
<b>臨床検査</b>							
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)	—	—	—
腎クレアチニン・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グルコサミニダーゼ増加	—	—	—	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)
酵素素増加	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>							
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

SIMS00017ZG0003 (DK)