＊＊ 2026年 6 月改訂（第3版）
＊ 2024年 6 月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
873999

貯法：室温保存
有効期間：3年

	10mg	25mg	50mg
承認番号	22500AMX00650000	22500AMX00651000	22500AMX00652000
販売開始	2006年7月	2005年7月	2005年7月

免疫抑制剤
劇薬、処方箋医薬品注)
シクロスポリンカプセル

シクロスポリンカプセル10mg「日医工」
シクロスポリンカプセル25mg「日医工」
シクロスポリンカプセル50mg「日医工」
Ciclosporin Capsules

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

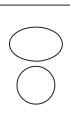
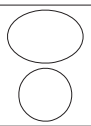
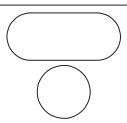
＊＊ **1. 警告**
1.1 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
1.2 アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。［9.7.1 参照］

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、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］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	シクロスポリンカプセル10mg「日医工」	シクロスポリンカプセル25mg「日医工」	シクロスポリンカプセル50mg「日医工」
有効成分	1カプセル中 シクロスポリン 10mg	1カプセル中 シクロスポリン 25mg	1カプセル中 シクロスポリン 50mg
添加剤	プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシル35ヒマシ油、グリセリン脂肪酸エステル、クエン酸トリエチル カプセル本体：ゼラチン、濃グリセリン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、トコフェロール酢酸エステル、酸化チタン		

3.2 製剤の性状

販売名	シクロスポリンカプセル10mg「日医工」	シクロスポリンカプセル25mg「日医工」	シクロスポリンカプセル50mg「日医工」
色調・性状	白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なにおいがある。 内容物：無色～微黄色澄明の油状の液で、粘性があり、特異なにおいがある。		
外形			
質量（mg）	147.5	301.4	568
包装コード	ⓝ109	ⓝ448	ⓝ449

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、小腸移植
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
○尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎
○再生不良性貧血、赤芽球癆
○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
○全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
○アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）
○細胞移植に伴う免疫反応の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意
〈再生不良性貧血〉
5.1 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。また、寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。
〈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。
〈全身型重症筋無力症〉
5.3 本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
〈アトピー性皮膚炎〉
5.4 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

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

＊＊7. 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 ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
〈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。
〈再生不良性貧血〉
7.3 本剤の投与量及び投与期間について、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。
〈ネフローゼ症候群〉
7.4 本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であらわれるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
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。
〈アトピー性皮膚炎〉
7.6 投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする。

＊＊8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定すること。[7.1 参照]
8.2 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]
8.3 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[11.1.4 参照]
8.4 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ので、十分注意すること。[10.2、11.1.11 参照]
8.5 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。
8.6 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]
8.7 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〉
8.8 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〉
8.9 特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。
〈アトピー性皮膚炎〉
8.10 リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。
8.11 活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 膵機能障害のある患者
膵機能が悪化するおそれがある。
9.1.2 高血圧症の患者
血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。
9.1.3 感染症のある患者
免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。
9.1.4 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者
免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。
9.1.5 PUVA療法を含む紫外線療法中の患者
[10.2 参照]
9.1.6 肝炎ウイルスキャリアの患者
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。
9.1.7 神経ベーチェット病の患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[8.8 参照]
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]
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]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[1)-4)]。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある[5)]。
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。
9.7 小児等
9.7.1 アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない。[1.2 参照]
なお、他の適応疾患については、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。
9.7.2 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。
＊＊9.7.3 小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意すること。一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセル*での成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP上昇：1%前後）に比べ高かった。
*サンディミュン内用液、サンディミュンカプセルは販売中止

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。

＊＊＊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）で代謝される。また、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。本剤はCYP3A4、P糖蛋白及び有機アニオントランスポーター（OATP）の阻害作用を有するため、これらの基質となる併用薬の血中濃度が上昇するおそれがある。

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 （乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等） ［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） （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 （リバロ） ロスバスタチン （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：Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：Cmax10.6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 （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 （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Cmax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。
＊＊	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OATP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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	PUVA療法を含む紫外線療法 ［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 ［8.4 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。
＊＊	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 インドメタシン等	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。
	ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	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		機序は不明である。
＊＊＊	アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等 クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 コビシスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール ブロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ 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		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	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。	胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
＊	アセタゾラミド 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	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
	リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。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。
	オクトレオチド ランレオチド パシレオチド プロブコール		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		機序は不明である。
	セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	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。

	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	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
	ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、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。	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	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。	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OATP阻害によりレテルモビルの血中濃度が上昇する可能性がある。
	エゼチミブ		機序は不明である。
	コルヒチン [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。
	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、OATP阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある。
	リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P糖蛋白及び乳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OATP、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	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。

	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 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。
	ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	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	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。
	不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
	ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	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 スピロノラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン サクビトリルバルサルタン	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 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。
	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	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	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OATP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OATP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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
アメナメビル	アメナメビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
外用活性型ビタミンD_3製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD_3による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告[6] 及び高値を示したとの報告[7] がある。	機序は不明である。

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。［8.2 参照］

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。［8.2 参照］

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。［8.6 参照］

11.1.4 感染症（1%～5%未満）

細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等）を併発することがある。アトピー性皮膚炎患者で黄色ブドウ球菌による皮膚感染を併発した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがある。［8.3 参照］

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。

11.1.6 BKウイルス腎症（頻度不明）

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。［8.2 参照］

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。

11.1.9 溶血性貧血、血小板減少（各1%未満）

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。

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。［8.4 参照］

〈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。［8.8 参照］

〈全身型重症筋無力症〉

11.1.13 クリーゼ（頻度不明）

使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。

** 11.2 その他の副作用

	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

ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル*・注射液に関する使用成績調査を含む。

*サンディミュン内用液、サンディミュンカプセルは販売中止

13. 過量投与

13.1 症状

悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるので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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 移植後腎機能の安定した18例の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュン*と同量のネオーラル又はサンディミュン*をクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度を測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった[8]。

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率※（%）
$AUC_{0\text{-}12hr}$/Dose（ng・hr/mL/mg）	34.4±11.14	29.4±14.19	17
Cmax/Dose（ng/mL/mg）	11±2.944	8.61±4.701	27.8
Cmin/Dose（ng/mL/mg）	0.749±0.427	0.701±0.42	6.8
Tmax（hr）	1.1±0.2	1.6±1.57	-31.3

（平均値±S.D.）

※変化率＝100×（ネオーラル－サンディミュン）／サンディミュン

16.1.2 サンディミュン*に吸収不良を示す20例の腎移植患者で、ネオーラルの投与によりdose normalizedしたCmaxおよび$AUC_{0\text{-}12}$（投与後12時間までのAUC）の平均値は各々サンディミュン*に比べ約1.9倍および2.7倍に増加した[9]。（吸収不良例：dose normalized $AUC_{1\text{-}5hr}$が10ng・hr/mL/mg以下）

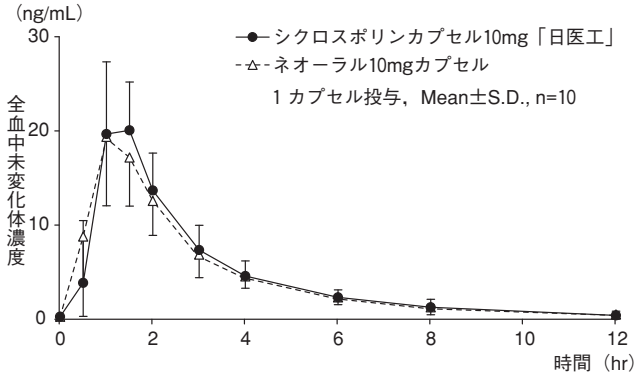
16.1.3 生物学的同等性試験

(1) シクロスポリンカプセル10mg「日医工」

シクロスポリンカプセル10mg「日医工」及びネオーラル10mgカプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル（シクロスポリンとして10mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[10]。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow12}$（ng・hr/mL）	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	$t_{1/2}$（hr）
シクロスポリンカプセル10mg「日医工」	52.4±14.7	22.6±4.5	1.30±0.26	2.27±0.83
ネオーラル10mgカプセル	52.1±13.7	22.0±4.4	1.20±0.42	2.49±0.95

（1カプセル投与，Mean±S.D.，n＝10）

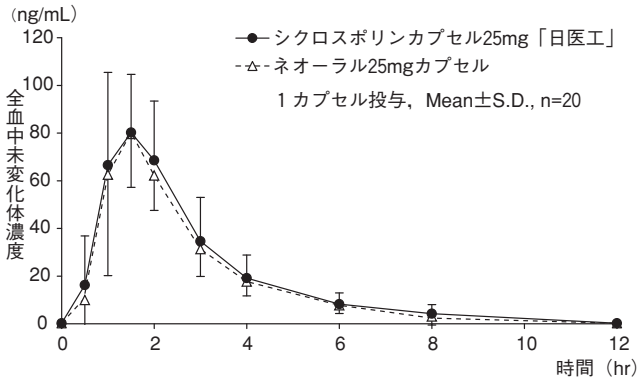


(2) シクロスポリンカプセル25mg「日医工」

シクロスポリンカプセル25mg「日医工」及びネオーラル25mgカプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル（シクロスポリンとして25mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[11]。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow12}$（ng・hr/mL）	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	$t_{1/2}$（hr）
シクロスポリンカプセル25mg「日医工」	223.1±71.9	94.7±20.8	1.43±0.44	1.89±0.60
ネオーラル25mgカプセル	203.2±59.3	87.4±22.4	1.50±0.49	1.72±0.51

（1カプセル投与，Mean±S.D.，n＝20）

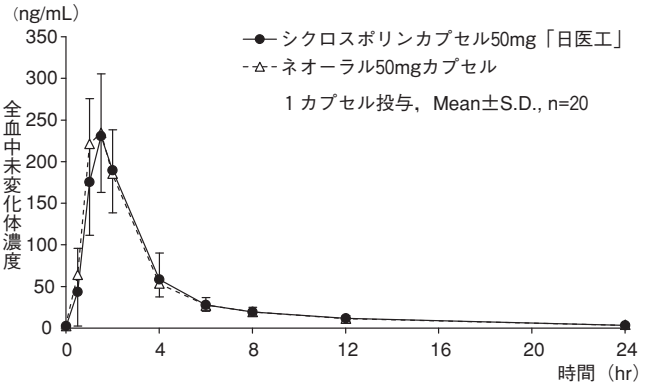


(3) シクロスポリンカプセル50mg「日医工」

シクロスポリンカプセル50mg「日医工」及びネオーラル50mgカプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル（シクロスポリンとして50mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[12]。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow24}$（ng・hr/mL）	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	$t_{1/2}$（hr）
シクロスポリンカプセル50mg「日医工」	746.8±166.2	254.5±59.9	1.55±0.39	4.74±1.29
ネオーラル50mgカプセル	768.7±167.7	275.0±67.9	1.43±0.41	5.21±1.97

（1カプセル投与，Mean±S.D.，n＝20）



全血中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

ネオーラルはサンディミュン*と比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある[13)、14)]。

16.4 代謝

シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった[15)-17)]（外国人のデータ）。

16.5 排泄

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。腎機能が保たれている患者に^{3}H－シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6%で、未変化体としては投与量の0.1%であった（96時間値）[18)]（外国人のデータ）。

*サンディミュン内用液、サンディミュンカプセルは販売中止

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈心移植〉

17.1.1 外国臨床試験

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ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会（ISHLT）の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、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ヵ月までに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[19)]。

17.1.2 外国臨床試験

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[20]。

〈肺移植〉

17.1.3 外国臨床試験

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[21]。

17.1.4 外国臨床試験

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[22]。

〈膵移植〉

17.1.5 外国臨床試験

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[23]。

17.1.6 外国臨床試験

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[24]。

〈小腸移植〉

17.1.7 外国臨床試験

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の抑制効果に関して報告されている[25]、[26]。

〈ベーチェット病〉

17.1.8 国内臨床試験

新規投与例（16例）での検討では、改善率（「改善」以上）は81.3%（13例/16例）であった[27]。

〈乾癬〉

17.1.9 国内臨床試験

新規投与例（16例）の全例で皮疹の改善効果が認められた。サンディミュン®からの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持された[28]、[29]。

〈再生不良性貧血、赤芽球癆〉

17.1.10 国内臨床試験

重症再生不良性貧血、赤芽球癆患者への新規投与の5例では、再生不良性貧血の1例で「Minimal response」、赤芽球癆の1例で輸血状況に著明改善がみられた。サンディミュン®からの切り換え例（19例）では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持された[30]。

17.1.11 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

中等症以上のATG未治療の再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、ATG、シクロスポリン及びエルトロンボパグの3剤を併用した結果、奏効率は70.0%（7例/10例）であった。なお、奏効率は寛解（輸血非依存かつ血球数の改善）が得られた患者の割合と定義した[31]。

17.1.12 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

中等症以上かつ血小板数30,000/μL未満のATG治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、シクロスポリン投与中の患者の75.0%（6例/8例）に投与開始26週時に血液学的反応率の改善が認められた。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善［血小板数が≥20,000/μL増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が≥1.5g/dL増加（投与前値が9g/dL未満の場合）又は赤血球輸血量の減少、好中球数が≥100%（投与前値が500/μL未満の場合）又は≥500/μL増加のうち、1つ以上該当］を認めた患者の割合と定義した[7]。

〈ネフローゼ症候群〉

17.1.13 国内臨床試験

新規投与例では、頻回再発型患者で改善率（「改善」以上）が69.2%（9例/13例）、ステロイド抵抗性患者で改善率が75.0%（9例/12例）であった。サンディミュン®からの切り換え例では、頻回再発型患者の18例、ステロイド抵抗性患者の13例のいずれの症例でも効果が維持された[32]。

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.14 国内第Ⅲ相試験

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオーラル3mg/kg/日（2～5mg/kg/日）を1日2回に分けて8週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差（ネオーラル群-プラセボ群、以下同様）の平均値（95%信頼区間）は-30.3%（-41.1%～-19.6%）であり、投与群間に有意差が認められた（p＜0.001、対応のないt検定）。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値（95%信頼区間）は-21.8%（-32.8%～-10.9%）であり、投与群間に有意差が認められた（p＜0.001、対応のないt検定）。以上より、ネオーラル群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された[33]。

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

重症度スコア：4項目の臨床所見（紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化）を8ヵ所の身体部分ごとに4段階（0-3）で点数化（最大値96）
罹病範囲スコア：8ヵ所の身体部分（全身に対する比率）ごとに4段階（0、1/3、2/3、3/3）で点数化（最大値100）
*サンディミュン内用液、サンディミュンカプセルは販売中止

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。シクロスポリンは主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている[34]、[35]。

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。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、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される[36]、[37]。

18.2 マイトジェン刺激によるリンパ球増殖抑制作用

シクロスポリンは種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する[34]（マウス脾細胞*in vitro*）。

18.3 インターロイキン-2等のサイトカイン産生抑制作用

シクロスポリンはT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている[38]（マウス脾細胞*in vitro*、*ex vivo*）。

18.4 ヘルパーT細胞に対する選択的抑制作用

シクロスポリンは主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている[35]（ヒト末梢血リンパ球*in vitro*）。

18.5 移植モデルへの作用

シクロスポリンは動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髄（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）、膵（イヌ）、小腸（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、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（ラット）効果を示す[39]-[47]。

18.6 実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）への作用

シクロスポリンは網膜可溶性抗原（S抗原）によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）の発症及び免疫反応を抑制することが示されている[48]（ラット）。

18.7 再生不良性貧血改善作用

再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の*in vitro*におけるコロニー形成を抑制し、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[49]。

18.8 抗GBM腎炎モデルへの作用

シクロスポリンは抗糸球体基底膜（GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、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る。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている[50]。

18.9 アトピー性皮膚炎モデルへの作用

シクロスポリンをアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Ngaマウス）に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較するとシクロスポリン投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった[51]。

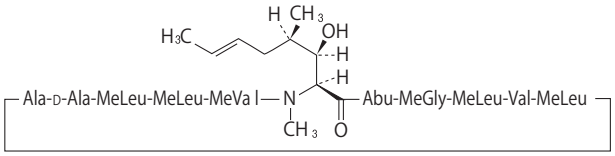
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シクロスポリン（Ciclosporin）

化学名：*cyclo*{-[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylaminooct-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-}

分子式：$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

分子量：1202.61
性　状：白色の粉末である。
　　アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。
化学構造式：



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

20. 取扱い上の注意
吸湿によりカプセルが軟化することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。

22. 包装
〈シクロスポリンカプセル10mg「日医工」〉
100カプセル［10カプセル×10；PTP］
〈シクロスポリンカプセル25mg「日医工」〉
100カプセル［10カプセル×10；PTP］
〈シクロスポリンカプセル50mg「日医工」〉
100カプセル［10カプセル×10；PTP］

23. 主要文献

1）Baxi L. V., et al.：Am. J. Obstet. Gynecol. 1993；169（1）：33-34
2）Burrows D. A., et al.：Obstet. Gynecol. 1988；72（3）：459-461
3）Löwenstein B. R., et al.：Am. J. Obstet. Gynecol. 1988；158（3）：589-590
4）Flechner S. M., et al.：Am. J. Kidney Dis. 1985；5（1）：60-63
5）Coscia L. A., et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014；28（8）：1174-1187
6）エルトロンボパグとシクロスポリンとの薬物相互作用（201583試験）（レボレード錠：2017年8月25日承認、申請資料概要2.5.3.3）
7）国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1201試験）（ネオーラル内用液・カプセル：2017年8月25日承認、審査報告書）
8）Takahara S., et al.：Transplant. Proc. 1999；31（7）：3089-3092
9）西葉子：日薬理誌. 2001；118：107-115
10）社内資料：生物学的同等性試験（10mg）
11）社内資料：生物学的同等性試験（25mg）
12）社内資料：生物学的同等性試験（50mg）
13）徳本直彦　他：日病薬誌. 2001；37（2）：243-246
14）Mueller E. A., et al.：Pharm. Res. 1994；11（1）：151-155
15）Kronbach T., et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1988；43（6）：630-635
16）Combalbert J., et al.：Drug Metab. Dispos. 1989；17（2）：197-207
17）Wood A. J., et al.：Transplant. Proc. 1983；15（4）(Suppl.1/2)：2409-2412
18）Beveridge T.：Cyclosporin A；Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A. 1982；35-44
19）Eisen H. J., et al.：Transplantation. 1999；68（5）：663-671
20）Olivari M. T., et al.：Circulation. 1990；82（5/Suppl.IV）：276-280
21）Cooper J. D., et al.：J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994；107（2）：460-471
22）Palmer S. M., et al.：Chest. 1999；116（1）：127-133
23）Odorico J. S., et al.：Clinical Transplants. 1997；1998：157-166
24）Cantarovich D., et al.：Kidney Int. 1998；54（4）：1351-1356
25）Grant D., et al.：Lancet. 1990；335：181-184
26）Jan D., et al.：J. Pediatr. Surg. 1999；34（5）：841-844
27）Fujino Y., et al.：Jpn. J. Ophthalmol. 1999；43（4）：318-326
28）原田昭太郎　他：西日本皮膚科. 1998；60（6）：832-841
29）原田昭太郎　他：西日本皮膚科. 1998；60（6）：842-848
30）溝口秀昭　他：Biotherapy. 1998；12（11）：1459-1472
31）国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1202試験）（ネオーラル内用液・カプセル：2017年8月25日承認、審査報告書）
32）小山哲夫　他：腎と透析. 1998；45（6）：823-836
33）ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会：臨床皮膚科. 2009；63（1）：73-82
34）Wiesinger D., et al.：Immunobiology. 1979；156（4-5）：454-463
35）Hess A. D., et al.：Transplant. Proc. 1981；13（1Pt1）：374-378
36）Liu J., et al.：Cell. 1991；66（4）：807-815
37）Clipstone N. A., et al.：Nature. 1992；357（6380）：695-697
38）Andrus L., et al.：Scand. J. Immunol. 1982；15（5）：449-458
39）Dunn D. C., et al.：Transplantation. 1979；27（5）：359-361
40）Homan W. P., et al.：Surgery. 1980；88（1）：168-173
41）Williams J. W., et al.：J. Surg. Res. 1982；32（6）：576-585
42）Calne R. Y., et al.：Lancet. 1978；1（8075）：1183-1185
43）Norin A. J., et al.：Transplantation. 1982；34（6）：372-375
44）McMaster P., et al.：Br. Med. J. 1980；280（6212）：444-445
45）Craddock G. N., et al.：Transplantation. 1983；35（4）：284-288
46）Gratwohl A., et al.：Acta Haematol. 1987；77（4）：208-214
47）Borel J. F.：Transplant. Proc. 1981；13（1Pt1）：344-348
48）Nussenblatt R. B., et al.：J. Clin. Invest. 1981；67（4）：1228-1231
49）Nakao S., et al.：Exp. Hematol. 1995；23（5）：433-438
50）Nagamatsu T., et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1992；58（1）：27-36
51）アトピー性皮膚炎モデルへのシクロスポリンの作用（ネオーラル内用液・カプセル：2006年6月15日承認、申請資料概要2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社　お客様サポートセンター
〒930-8583　富山市総曲輪1丁目6番21
TEL（0120）517-215
FAX（076）442-8948

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元

日医工株式会社
NICHI-IKO 富山市総曲輪1丁目6番21