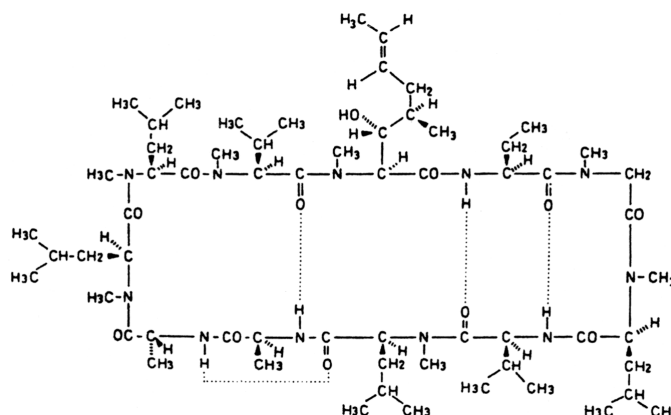


イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

	頁
．シクロスポリンの起原又は発見の経緯及びシクロスポリン製剤の承認経過	1
1．起原又は発見の経緯	1
2．シクロスポリン製剤の国内における承認経過	1
．開発の経緯	2
1．海外における臓器移植の現状とシクロスポリンの臨床上の位置付け	2
2．国内における臓器移植の現状	5
3．今回の申請に至った経緯	8
．特徴及び有用性	10
1．特 徴	10
2．臨床的有用性	10
．特許状況	12
．外国における使用状況	12
．同種同効薬	34
表イ - 9 サンディミュン：CCDSの概要	17
表イ - 10 サンディミュン：イギリスの添付文書の概要	20
表イ - 11 サンディミュン：アメリカの添付文書の概要	22
表イ - 12 ネオーラル：CCDSの概要	24
表イ - 13 ネオーラル：イギリスの添付文書の概要	28
表イ - 14 ネオーラル：アメリカの添付文書の概要	32

シクロスポリンの起原又は発見の経緯及びシクロスポリン製剤の承認経過

シクロスポリンは、スイス・ノバルティス ファーマ社(旧サンド ファーマ社)により、真菌の一種である*Tolypocladium inflatum* Gamsの培養液中から1970年代に発見・単離された11個のアミノ酸からなる環状ポリペプチドである。本薬はリンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用して免疫抑制作用を示すことが各種動物実験において認められている。



本薬を有効成分とする免疫抑制剤サンディミュンは、1983年にスイス、米国、英国等で承認された。サンディミュンはそれまでのステロイドとアザチオプリンのみによる免疫抑制療法に比し、臓器移植における生着率の大幅な上昇をもたらし、臓器移植における免疫抑制療法の中心的な薬剤となった。

現在、サンディミュン及びネオーラルは世界約80カ国において使用されている。

シクロスポリン製剤は、国内において既にサンディミュン及びネオーラルの販売名で、注射液(サンディミュンのみ)、内用液、カプセル(油状の液を内容物とする軟カプセル)が承認されており、移植に関する効能としては、腎移植、肝移植、骨髄移植が承認されている。

シクロスポリン製剤の我が国における現在までの承認経過は、表イ - 1 に示すとおりである。

表イ - 1 シクロスポリン製剤の国内における承認経過

1985年11月	腎移植，骨髓移植を効能として承認(サンディミュン注射剤・内用液)
1987年 6 月	ベーチェット病を効能追加(サンディミュン内用液)
1990年 6 月	サンディミュンにカプセル剤を剤型追加(効能：腎移植，骨髓移植，ベーチェット病)
1991年12月	肝移植を効能追加(サンディミュン注射剤・内用液・カプセル)
1992年10月	乾癬を効能追加(サンディミュン内用液・カプセル)
1995年 9 月	再生不良性貧血を効能追加(サンディミュン内用液・カプセル)
1996年 1 月	ネフローゼ症候群を効能追加(サンディミュン内用液・カプセル)
2000年 3 月	ネオール内用液及びカプセルが，サンディミュンの内服製剤の既承認効能(腎移植，骨髓移植，肝移植，ベーチェット病，乾癬，再生不良性貧血，ネフローゼ症候群)につき承認

．開発の経緯

1．海外における臓器移植の現状とシクロスポリンの臨床上の位置付け

心移植については，1900年代当初からサル，イヌを用い移植術式の開発が実験的に試みられてきた。ヒトでは1964年にはじめてHardyら¹⁾によりチンパンジーからヒトへの異種心移植が実施されたが，生着には至らなかった。同種・同所性心移植としては1967年12月3日にBarnardら²⁾によりはじめて臨床で施行された。その後の1年間に101例の心移植が64の外科グループにより行われたが，成績が思わしくなく，1970年代前半には米国スタンフォード大学を中心に行われていたが，年間30例にも至らなかった。その間，拒絶反応の診断のための心筋内生検の臨床応用，抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)及びシクロスポリン(CsA)等の新しい免疫抑制剤の開発が並行して進められた。1980年12月以降，CsAが心移植後の拒絶反応の予防薬として導入されて以来，1984年には全世界の心移植施行例数が年間691例となった。

その後，心移植患者におけるCsAの使用により多くの臨床経験が積み重ねられ，1980年代後半以降，CsAは標準的な免疫抑制療法的主要な薬剤として位置付けられてきた。米国の1994年から1997年までに移植された患者における免疫抑制剤の使用状況では，およそ90%の患者にCsAが使用されている。

1998年国際心肺移植学会(ISHLT)の年次報告³⁾では，1998年11月5日までに施行された心移植患者数は，米国では27,736例，米国以外の国々では19,395例におよび，年度別にみるとこの7年間では，全世界で年間3,500から4,000例前後で推移している。これら心移植患者の1年生存率は，CsA導入前(アザチオプリン，プレドニゾロンが免疫抑制療法の中心であった時期)に比べ明らかに向上しており，近年，米国では83.2%，米国以外では77.5%にまで達している。

心移植後の長期生存に対して、拒絶反応の予防又は治療は最も重要な因子と考えられるが、その免疫抑制療法は、移植後早期に発現する急性拒絶反応を予防するため、CsAを基本としたアザチオプリン(Aza)とステロイド剤の3剤レジメンが多く採用され、レシピエント及びドナーの条件、状態によっては施設毎に移植術導入期にATG/ALG等の抗ヒト胸腺細胞(リンパ球)免疫グロブリンを加えた4剤レジメンで開始する治療が行われている³⁾。

以上のように、末期心不全患者の救命、あるいは延命のための根治的外科治療として、心移植は、海外で既に4万7千人以上の患者において施行され、1年生存率も80%前後に達していることから、現在では国際的に確立された医療として位置付けられている。また、心移植後の拒否反応の抑制に用いられる免疫抑制剤の中で、シクロスポリンは、心移植患者の長期生存のために中心的役割を果たしていると考えられる。

2．国内における臓器移植の現状

海外における脳死下での臓器移植は心臓，肺臓，肝臓，腎臓，膵臓等の末期臓器不全の根治的治療法として確立されつつある。一方，国内においては，脳死をめぐる種々の問題があり，生体腎移植，心停止ドナーからの死体腎移植，並びに生体部分肝移植は定着した医療となっているが，これ迄は他の臓器移植については足踏み状態にあったと言わざるを得ない。しかしながら，1997年10月16日に「臓器の移植に関する法律」(以下，臓器移植法)が施行され，脳死下での種々な臓器移植が法律上可能になったことから，心臓，肺臓，肝臓，膵臓等の移植が今後本格的に実施される状況になっている。

国内での臓器移植の中では、腎移植が1964年から実施されているが、提供される腎(献腎)をより公平で公正に配分する目的で、1995年4月に初めて(社)日本腎臓移植ネットワークが第三者機関として設立された。当時は腎臓と角膜の移植のみが法的に移植可能であったが、ネットワークの名称としては「腎臓移植」と呼ばれていた。なお、肝臓については生体部分肝移植が行われていたが、血縁者間の移植であり、実施できる施設数も限られていることから、移植ネットワークとの関連はなかった。臓器移植法が施行され、脳死下での臓器を対象とした移植が国内でも可能になるに伴い、本移植ネットワークはすべての臓器移植を対象とする(社)日本臓器移植ネットワークに名称が変更された。ネットワークの役割としては、臓器移植の普及・啓発、移植希望者の登録とそのデータベースの維持管理、コーディネーターの派遣、臓器摘出チームの編成・召集、臓器や検査用血液の搬送の手配等を受け持っている。国内での脳死下の臓器移植の推進において、本移植ネットワークは重要な位置付けとなっている。

以下に各臓器における国内での移植のこれまでの状況並びに今後の展望について説明を加えた。

(1) 腎 移 植

末期腎不全の治療としては、人工透析と腎移植の2種類の治療方法があるが、人工透析では老廃物を体外に排泄する機能を部分的に代行は可能であるものの、骨代謝、造血に関連した機能の代行は困難とされている。現在約18万人の患者が人工透析を受け、このうち約1万5千人の患者が死体腎移植を希望して移植ネットワークに登録を行っている。しかし、腎移植については、国内では年間600～700例の実施数に留まり、このうち生体腎移植は約75%、死体腎移植は約25%を占めている。腎臓の提供(献腎)があった場合、臓器移植ネットワークにおいて、登録された死体腎移植待機患者の中から、HLAの一致の程度と待機期間に基づいて公平で公正なレシピエントの選択がなされ、移植ネットワークのコーディネーターにより臓器摘出チームの編成・召集、臓器や検査用血液の搬送の手配などが行われ、その後の検査結果が適合する場合に移植が実施されることになる。移植後の1年生着率は生体腎移植で約92%、死体腎移植で約88%であり、確立した治療方法と考えられる。

(2) 肝 移 植

肝移植については、臓器移植法の施行迄は国内では脳死体からの肝臓が得られなかったため、生体部分肝移植が実施されてきており、1997年10月迄の集計で計522例に施行されている。なお、生体部分肝移植はドナーが肝臓の一部を提供するもので、高度な技術を要するため世界的にはあまり実施されていない。一方、これまで国内では脳死体からの肝移植が行えなかったことから、オーストラリア、米国、英国、スウェーデン等の海外の移植施設で1997年10月迄に脳死下の肝移植を受けた患者は151例にのぼっている。臓器移植法の施行後、2000年10月時点で脳死下の肝移植が行える登録施設が8施設整い、同時期までに8例の脳死

肝移植が国内で実施された。国内における肝移植の正確な待機患者数は不明であるが、日本移植学会広報委員会によれば、約2,300名が肝移植の対象になると推定している。また、臓器移植ネットワークに登録された肝移植待機患者は35例(2000年10月2日現在)になっている。

(3) 心 移 植

心移植については、国内では1968年の1件以降、心移植は行われていなかったことから、米国、英国、ドイツ等で海外渡航移植を受けており、その患者数は1984年以来総計で44例(1999年2月時点)になっている。これら日本人の生存率は1年95.5%、3年89.5%、5年77.0%で、この成績は国際胸部移植レジストリーの集計と比較して遜色ないものと考えられる。しかし、移植待機患者数が増加し、ドナー不足が深刻化している世界状況の中で、他国に頼った心臓移植は限界を迎えている。臓器移植法の施行後には、心移植が行える登録施設が2000年10月時点で3施設選択され体制は整い、2000年10月迄に6例の心移植が国内で実施された。国内での潜在的な心移植の正確な適応患者数は不明であるが、約500例が心移植の対象になると推定され、臓器移植ネットワークに登録された心移植待機患者は既に46例(2000年10月2日現在)になっている。

(4) 肺 移 植

肺移植については、国内では移植が困難であったことから、米国に渡航して3例が脳死肺移植、3例が生体部分肺移植を受けている。しかし、ドナー不足が海外でも深刻であり、高額のコストが必要であることなど、海外での肺移植は決して理想的なものではない。一方、肺移植を必要とする患者の最も多い死因は、ドナーが出現しないために移植を受ける前に原疾患の悪化によって死亡することである。このような現状を打開するための1つの方法として健常者のドナーを用いた生体肺葉部分移植が国内で1998年に初めて実施された。臓器移植法の施行後には、肺移植が行える登録施設が2000年10月時点で4施設整い、同時期迄に3例の肺移植が実施された。しかしながら、ドナーとなり得る脳死者が出現しても、その肺が移植に使用可能なのは2割に満たないため、理想的ではないにしても生体部分肺移植を先行せざるを得ない状況になる可能性が考えられる。なお、臓器移植ネットワークに登録された肺移植待機患者は21例(2000年10月2日現在)になっている。

(5) 膵 移 植

膵移植については、国内では現在迄に主に心停止ドナーからの膵・腎複合移植が15例に施行されているが、海外における脳死下での膵移植に比べ、臓器の生着が劣っていたこと並びに1995年4月に日本腎臓移植ネットワークが発足し、新たな全国統一のレシピエント選択基準に基づいて腎臓の提供が開始されて以来、膵・腎同時移植の実施は困難になった。これは

提供された腎臓は血液型，HLA適合度及び待機期間に基づいて腎移植待機患者に移植されるが，選定された待機者が偶然にも糖尿病で，かつ脾・腎同時移植の適応となる確率が低いことによるものである。しかしながら，1997年に臓器移植法が施行され，日本糖尿病学会，日本腎臓学会，脾・脾臓移植研究会及び日本移植学会を母体とした合同委員会で脾移植に関する準備が進められており，まず移植ネットワークに登録された患者を，臓器の提供があった場合，どのように選択するかという基準及び臓器提供者の適応基準がまとめられ，公衆衛生審議会の臓器移植専門委員会で既に承認されている。また，移植を実際行える登録施設についても2000年10月現在13施設が選定されており，2000年4月に法施行後初めての脾腎同時移植が行われた。脾・腎複合移植の潜在的な適応患者は1万人前後と推定されていることを考慮すると，脳死下のみならず心停止下での脾移植の実施も視野に入れて，今後脾移植が行われることになると考えられる。なお，臓器移植ネットワークに登録された脾移植待機患者は29例(2000年10月2日現在)になっている。

(6) 小腸移植

小腸移植は米国で不可逆的小腸不全患者に対する治療手段として受け入れられつつあるが，心臓，肝臓，腎臓等の他の臓器に比べるとまだ成績は不良である。これは小腸が腸内細菌叢を含む外界と直接接触している臓器であり，感染症が容易に起こりやすいことと，既存の免疫抑制剤でも十分に拒絶反応を押さえきれないことによると考えられている。国内ではタクロリムスを用いた小腸移植がわずかに数例に実施されているのみであり，現在も治療法の研究が継続されている状況にある。なお，2000年10月現在，移植関係学会合同委員会で小腸移植を実施出来る施設として全国9施設が選定されている。

3. 今回の申請に至った経緯

シクロスポリンは，1980年前半の導入以来，多くの臨床経験を積み重ね，現在では臓器移植における免疫抑制療法の中心的な薬剤として世界中の臨床の現場で使用されており，これまでに述べた世界的な統計でみる各臓器移植の生存率の向上は，そのまま本剤の効果といっても過言ではないと考えられる。

我が国においては，シクロスポリン製剤としてサンディミュンとネオーラルがあり，臓器移植に関して，腎移植及び肝移植に対する適応は承認されているものの，諸外国で承認されている心臓，肺，脾臓等の臓器移植に関する適応は現時点で有していない。

1997年10月16日の「臓器の移植に関する法律」の施行によって，国内での脳死移植の法的な基盤が整った。現に2000年10月迄に8例の脳死移植が実施され，今後我が国における移植医療の益々の進展が期待されているところである。

表イ - 2 我が国における脳死移植例(臓器移植法施行後1997年10月～2000年6月)

番号	脳死判定日	心臓	肺	肝臓	脾腎同時	腎臓	角膜
1	1999年2月28日	1	-	1	-	2	2
2	1999年5月12日	1	-	-	-	2	-
3	1999年6月14日	1	-	1	-	2	-
4	1999年6月24日	-	-	1	-	2	-
5	2000年3月28日	1	2	2(分割肝)	-	2	-
6	2000年4月15日	-	-	1	-	-	-
7	2000年4月25日	1	-	1	1	1	-
8	2000年7月8日	1	1	1	-	2	-
合 計		6	3	8	1	13	2

(社)日本臓器移植ネットワークのデータによる。

しかしながら、現状では、実施数を上回る希望者数があることから、移植以外に救命の方法がない患者においては、国内での移植を待たずに海外で移植を受ける患者も少数ながらある。

表イ - 3 我が国における移植希望者数(2000年10月現在)

心 臓	肺	脾 臓
46	21	29

(社)日本臓器移植ネットワークのデータによる。

これら海外移植患者は、帰国後移植した臓器の拒絶反応を避けるため、免疫抑制療法を継続することになるが、本剤が我が国で承認を得ている腎臓及び肝臓以外の臓器移植については適用外使用となっている。本薬は、臓器によっては即座に死に繋がる場合のある拒絶反応を抑制する重要な薬剤である。しかしながら、承認を得ていない臓器に関しては、その使用に際しての責任、薬剤費の経済的負担は、全て医師や患者にかかっているのが現状である。

このように、これまで海外で移植を受けた患者のみならず、今後進展するであろう国内での移植患者に対しても、本剤が適用外としてでなく使用できるようにすることは我が国における臓器移植医療進展のための環境整備として急務である。

そこで今回の効能追加の申請に至ったわけであるが、我が国の移植実施数の現状からみて、新たに臨床試験を開始し有効性を証明するのに必要な症例数を収集するには非常に長い期間が必要となる。また、脳死ドナーからの移植患者のプライバシー保護が社会問題化している点も臨床試験参加に対する障害となる可能性もあり、更に、長期的予後を見る場合には、臨床試験自体を何年にも亘り計画することが必要となる。

しかしながら、本剤には、これまで長年に亘って世界中の研究者により検討・公表され、本薬の効果を周知のものとした数々の文献がある。そのため、新たな臨床試験によらずとも、これらの文献の成績から本薬の心移植に関する有効性を明らかにすることが可能であると判断し、今回の申請を行うこととした。

なお、承認後は市販後の調査で使用成績を集積し、本薬の有効性、安全性等の確認を行うことが必要と考えている。

・特徴及び有用性

1．特 徴

シクロスポリンの強力な免疫抑制作用は、液性免疫及び細胞性免疫の抑制によるものであることが報告されている。本薬はリンパ球の主としてT細胞に選択的に作用するが、幹細胞とその成熟・分化には影響しないため、白血球及び赤血球の形成・成熟には影響しないことが示唆されている。

すなわち、シクロスポリンは抗原感受性前駆細胞期、言い換えれば免疫適格リンパ球の段階でのみ作用する。したがって、一度抗原を認識した前駆細胞は、休止期で抑制されるため、免疫応答に関与する抗原に対しては作用できなくなる。また、リンホカイン等の細胞因子の産生が抑制されるため細胞間相互作用が抑制され、その結果ヘルパー及びサプレッサー機能が現れなくなり、抗体を産生するプラズマ細胞や標的細胞を死滅させる細胞傷害性リンパ球であるエフェクター細胞の産生を抑制することが示唆されている。

in vitro及びin vivoにおける成績からも、本薬はT細胞に選択的かつ可逆的に作用することが示された。実験的臓器移植において、シクロスポリンはサプレッサーT細胞調節機能を活性化し、ヘルパー及びキラーT細胞の誘導を抑制し、免疫不応答性を維持することが認められている。

また、造血幹細胞、特にリンパ球食細胞である顆粒球及びマクロファージに影響しない利点を有している。

2．臨床的有用性

シクロスポリンは1980年代初めに登場し、それまでの臓器移植の成績を著しく向上させた画期的な薬剤であり、現在においても臓器移植における免疫抑制療法の中心的な薬剤として、世界中の臨床の現場で使用されている。

- シクロスポリンにアザチオプリン、プレドニゾロンを併用した療法において、112例について5年間の生存率をみたところ、3剤併用群で82%、2剤併用群で85%であった。
- シクロスポリンにアザチオプリン、プレドニゾロンを併用した療法において、サンディミュン192例、ネオーラル188例について、6ヵ月の有効性を確認した試験では、生存率は各々92.7%、93.1%であった。
- 海外において移植を受け帰国した日本人患者4例について、サンディミュンの市販後調査による調査票及びその後の学会情報によりその経過を確認したところ、移植後4年9ヵ月～5年8ヵ月経て、各々主婦、会社員、学生として社会生活に復帰していた。
- 1999年2月末までに海外において心移植を受けた日本人患者44例中34例が現在生存し

ているが、その内80%以上の患者がシクロスポリン(サンディミュン及びネオーラル)を基本とする療法によりコントロールされている。

- 1999年に国内で実施された3例の脳死移植については、いずれもネオーラルによりコントロールされている。

．特許状況

シクロスポリンについての基本特許は既に失効しているが，製剤については，表イ - 4 に示す以下の特許が存続している。

表イ - 4 シクロスポリン製剤に関する特許状況

製 品 名	特許番号	公 告	発明の名称	用 途	特許期間満了 予 定 日
サンディミュン	第1404998号	1987年 2月19日 特公 昭62-7891	シクロスポリン 含有新製剤	肝移植	2003年4月30日
				乾癬	2004年2月29日
				再生不良性貧血	2003年4月24日
				ネフローゼ症候群	2004年3月7日
ネオーラル	第1996397号	1995年 3月22日 特公 平7-25690	シクロスポリン 含有医薬組成物	-	2009年9月14日

．外国における使用状況

1．外国における移植に関連する効能の承認状況

サンディミュンは，1983年に臓器移植及び骨髄移植を効能としてスイスで承認されて以来，乾癬，アトピー性皮膚炎，慢性関節リウマチ，ネフローゼ症候群等の効能を追加し，世界約80ヵ国で承認され，臨床使用されてきた。

また，ネオーラルは，吸収のばらつきや食事の影響を改善し，シクロスポリンの安定した吸収を得ることを主眼に開発された製剤である。従来のサンディミュンは薬物動態学的に吸収のばらつきが大きいことが指摘されており，吸収不良の状態が続いた場合，拒絶反応の発現など臨床上大きな問題が生じる可能性が懸念された。よって，製剤的に改良を加え，吸収の安定化を図ったマイクロエマルジョン製剤が開発された。従来の製剤と同一の用法・用量で投与した場合，同様な成績が得られた⁹⁾ことから，サンディミュンと同じ適応が承認となり，1994年以降，欧米で市販が開始され，サンディミュンの経口製剤からの切り換えが徐々に進行しつつある。

なお，海外主要国における移植に関連する効能の承認状況は，表イ - 5，6に示すとおりであり，心臓，心肺，肺，脾臓，肝臓，腎臓等の臓器移植や骨髄移植の効能について承認されている。

表イ - 5 海外主要国における移植に関連する効能の認可状況(サンディミュン)

国 名	剤型	心臓移植	肺移植	脾臓移植	肝移植	腎移植	骨髄移植
スイス	注射液	83.12	83.12	83.12	83.12	83.12	82.12
オーストリア	注射液	84.3	—	84.3	84.3	84.3	84.3
フランス*	注射液	83.12	83.12	83.12	83.12	83.12	83.12
	内用液	83.12	83.12	83.12	83.12	83.12	83.12
	カプセル	91.3	91.3	91.3	91.3	91.3	91.3
ドイツ	注射液	83.5	83.5	83.5	83.5	83.5	83.5
	内用液	93.2	93.2	93.2	93.2	93.2	93.2
	カプセル	93.2	93.2	93.2	93.2	93.2	93.2
イギリス	注射液	83.6	91.6	83.6	83.6	83.6	83.2
	内用液	83.6	91.6	83.6	83.6	83.6	83.2
	カプセル	88.3	91.6	88.3	88.3	88.3	88.3
アイルランド	注射液	84.5	—	84.5	84.5	84.5	84.5
	内用液	84.5	—	84.5	84.5	84.5	84.5
	カプセル	88.3	—	88.3	88.3	88.3	88.3
ベルギー	注射液	84.7	—	83.10	83.10	83.10	83.10
オランダ	注射液	83.9	—	83.9	83.9	83.9	83.9
デンマーク*	注射液	84.1	84.1	84.1	84.1	84.1	84.1
ルクセンブルク	注射液	89.7	89.7	89.7	89.7	89.7	89.7
	内用液	91.7	91.7	91.7	91.7	91.7	91.7
	カプセル	91.7	91.7	91.7	91.7	91.7	91.7
ノルウェー	注射液	85.12	—	85.12	85.12	85.12	85.12
スウェーデン*	注射液	85.9	85.9	85.9	85.9	85.9	85.9
フィンランド	注射液	83.9	—	83.9	83.9	83.9	83.9
イタリア	注射液	84.7	—	84.7	84.7	84.7	84.7
	内用液	84.7	—	84.7	84.7	84.7	84.7
	カプセル	91.4	—	91.4	91.4	91.4	91.4
スペイン	注射液	85.12	—	85.12	85.12	85.12	85.12
ポルトガル	注射液	85.4	—	85.4	85.4	85.4	85.4
ギリシャ	注射液	85.5	—	85.5	85.5	85.5	85.5
アメリカ	注射液	83.11	—	—	83.11	83.11	—
	内用液	83.11	—	—	83.11	83.11	—
	カプセル	90.3	—	—	90.3	90.3	—
カナダ	注射液	84.3	—	84.3	84.3	84.3	84.3

*：効能・効果において，移植臓器を特定せず認可されている。

表イ - 6 海外主要国における移植に関連する効能の認可状況(ネオール)

国 名	剤型	心臓移植	肺移植	脾臓移植	肝移植	腎移植	骨髄移植
スイス	内用液	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5
	カプセル	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5
オーストリア	内用液	94.11	—	94.11	94.11	94.11	94.11
	カプセル	94.11	—	94.11	94.11	94.11	94.11
フランス*	内用液	95.11	95.11	95.11	95.11	95.11	95.11
	カプセル	95.11	95.11	95.11	95.11	95.11	95.11
ドイツ	内用液	93.2	93.2	93.2	93.2	93.2	93.2
	カプセル	97.12	97.12	97.12	97.12	97.12	97.12
イギリス	内用液	95.3	—	95.3	95.3	95.3	95.3
	カプセル	95.3	95.3	95.3	95.3	95.3	95.3
アイルランド	内用液	95.10	—	95.10	95.10	95.10	95.10
	カプセル	95.10	—	95.10	95.10	95.10	95.10
ベルギー	内用液	95.8	—	95.8	95.8	95.8	95.8
	カプセル	95.8	98.9	95.8	95.8	95.8	95.8
オランダ	内用液	94.11	—	94.11	94.11	94.11	94.11
	カプセル	94.11	98.8	94.11	94.11	94.11	94.11
デンマーク*	内用液	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5
	カプセル	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5
ルクセンブルク	内用液	94.6	94.6	94.6	94.6	94.6	94.6
	カプセル	94.6	94.6	94.6	94.6	94.6	94.6
ノルウェー	内用液	94.12	—	94.12	94.12	94.12	94.12
	カプセル	94.12	—	94.12	94.12	94.12	94.12
スウェーデン*	内用液	94.9	94.9	94.9	94.9	94.9	94.9
	カプセル	94.9	94.9	94.9	94.9	94.9	94.9
フィンランド	内用液	94.11	—	94.11	94.11	94.11	94.11
	カプセル	94.11	—	94.11	94.11	94.11	94.11
イタリア	内用液	95.8	—	95.8	95.8	95.8	95.8
	カプセル	95.8	—	95.8	95.8	95.8	95.8
スペイン	内用液	95.10	—	95.10	95.10	95.10	95.10
	カプセル	94.11	—	94.11	94.11	94.11	94.11
ポルトガル	内用液	95.2	—	95.2	95.2	95.2	95.2
	カプセル	95.2	—	95.2	95.2	95.2	95.2
ギリシャ	内用液	94.11	—	94.11	94.11	94.11	94.11
	カプセル	94.11	—	94.11	94.11	94.11	94.11
アメリカ	内用液	95.7	—	—	95.7	95.7	—
	カプセル	95.7	—	—	95.7	95.7	—
カナダ	内用液	95.1	—	95.1	95.1	95.1	95.1
	カプセル	95.1	98.4	95.1	95.1	95.1	95.1

*：効能・効果において，移植臓器を特定せず認可されている。

なお，フランス，スウェーデン及びデンマークの３カ国においては，表イ－７に示すように効能・効果に具体的な移植臓器の名称が特定されていなかった。

表イ－７ フランス，スウェーデン及びデンマークの添付文書における移植に関連する効能・効果の記載方法

国 名	移植に関連する効能・効果
フランス	臓器移植 - 移植片の拒絶反応の予防。 - 他の免疫抑制剤による前治療がある患者における拒絶反応の治療(併用による過度の免疫抑制を避けること。) 骨髄移植 - 移植後の拒絶反応の予防 - 移植片対宿主病の予防及び治療
スウェーデン	臓器移植 臓器移植後の移植片の拒絶反応の予防。 他の免疫抑制剤による前治療がある患者における拒絶反応の治療 骨髄移植 骨髄移植後の移植片拒絶反応の予防 移植片対宿主病(GVHD)の予防及び治療
デンマーク	臓器移植 移植片対宿主病の予防及び治療

これら３カ国においては，あらゆる臓器移植を想定して，効能・効果に移植臓器を特定しない形で，サンディミュンが認可され，また，後年，ネオーラルの認可に際しても，サンディミュンと同一の効能・効果が認められた。したがって，例えば角膜移植，皮膚移植等に対し投与された場合でも全てサンディミュン及びネオーラルの効能・効果の範囲となり，更に全ての移植の場合において保険適用がなされている。

しかしながら，今後新たに認可を受ける品目については，EU内の薬事制度の統一により３カ国共に実施した試験データに基づき，どの臓器の移植に使用されるのかを特定し，効能・効果を記載することになるとのことであった。

また，海外主要国におけるサンディミュンの内服製剤(内用液，カプセル)からネオーラル内用液及びカプセルへの切り換え状況については表イ－８に示すとおりである。

表イ - 8 海外主要国におけるサンディミュンからネオーラルへの切り換え状況

国 名	切換え率
アメリカ	72 %
イギリス	95 %
ドイツ	92 %
フランス	82 %
イタリア	85 %
アイルランド	40 %
スイス	100 % (切換え完了)
オーストリア	100 % (切換え完了)
ベルギー	100 % (切換え完了)
オランダ	100 % (切換え完了)
デンマーク	100 % (切換え完了)
ノルウェー	100 % (切換え完了)
スウェーデン	100 % (切換え完了)
フィンランド	100 % (切換え完了)
スペイン	100 % (切換え完了)
ポルトガル	100 % (切換え完了)
ギリシャ	100 % (切換え完了)
カナダ	100 % (切換え完了)
オーストラリア	100 % (切換え完了)

2. 海外の添付文書等の概要

海外の添付文書の情報として、CCDS(Company Core Data Sheet, 企業コアデータシート), イギリス及びアメリカを選択し, その概要を表イ - 9 ~ 14に示した。

CCDSは, スイス・ノバルティス ファーマ社が製品毎に作成している製品情報文書であり, 適応症, 用法・用量, 安全性情報, 薬理学的情報等が記載されており, 世界各国のグループ会社においてその製品の添付文書を作成する際の基準とされているものである。

表イ - 9 C C D S の概要(サンディミュン)

販 売 名	Sandimmun
剤 型 ・ 含 量	内用液：100mg/mL カプセル：25mg，50mg及び100mg 静注用濃縮製剤：50mg/mL
効 能 ・ 効 果	<移植に関連する効能・効果> 1．実質臓器移植 ・腎臓，肝臓，心臓，肺，心肺同時，又は脾臓の同種移植後の移植臓器拒絶反応予防 ・これまでに他の免疫抑制剤で治療した患者における移植臓器拒絶反応の治療 2．骨髄移植 ・骨髄移植後の移植臓器拒絶及び移植片対宿主病(GVHD)の予防 ・移植片対宿主病(GVHD)の発症後の治療 <移植に関連しない効能・効果> 3．内因性ブドウ膜炎 ・従来の治療法が奏効しないか又は容認できない副作用が発現した患者における失明のおそれのある中間部又は後部の非感染性活動性ブドウ膜炎の治療 ・網膜を含み反復する炎症発作を伴うベーチェット病ブドウ膜炎の治療 4．ネフローゼ症候群 ・軽微な変化のある腎症，限局性又は分節性糸球体硬化症もしくは膜性糸球体腎炎による糸球体疾患に起因するステロイド依存性又はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の寛解の導入及び維持 ・ステロイドにより誘導された寛解を維持し，ステロイドの減量又は中止を可能にする。 5．慢性関節リウマチ - 古典的な遅効性抗リウマチ薬が不適切又は無効の患者における重症の活動性慢性関節リウマチの治療 6．乾 癬 - 従来の治療法が不適切又は無効の患者における重症の乾癬の治療 7．アトピー性皮膚炎 - 従来の治療法が不適切又は無効の患者における重症のアトピー性皮膚炎の治療
用 法 ・ 用 量	- 用 量 - 多くの臨床状況で，推奨されるサンディミュンの投与経路は経口摂取である。 吸収及び排泄には個体間及び個体内で相当な差があり，また，薬物動態学的薬物相互作用の可能性があるため，臨床効果及び忍容性に応じて投与量を調整すること。 経口投与と剤型(内用液，カプセル)を用いる場合，1日量を2回に分割投与することが望ましい。移植患者では，1日1回投与で用いることも可能であるが，腎移植ではこれまでのところ，1日2回投与から1回への変更は，臓器移植拒絶反応のリスクの上昇を伴う。 <移植に関連する適応症での用量> 1．実質臓器移植 投与開始には，手術の4～12時間前に10～15mg/kgを単回経口投与する。この用量を1日量として術後1～2週間継続する。その後，個々の患者の目標血中濃度になるまで用量を漸減し，至適維持用量(通常2～6mg/kg/日)を得る。腎移植患者の場合，この用量範囲の下限，すなわち，3～6mg/kg/日を投与した場合の血中トラフレベルは50～100ng/kgを下回ることから，拒絶反応のリスク上昇と関連していることが判明した。 また，多くの移植施設では，最近，投与開始時にこれまでより低用量のサンディミュン(例えば3～6mg/kg/日経口投与)と副腎皮質ホルモン剤その他の免疫抑制剤を組み合わせる3剤又は4剤併用療法が好んで行われている。 静注用サンディミュン濃縮液を使用する患者の投与量は，推奨経口用量の約3分の1にする必要がある。 2．骨髄移植 / 移植片対宿主反応(GVHD)の予防及び治療 投与開始時のサンディミュンの投与経路は点滴静注が望ましい。推奨静注量は，3～5mg/kg/日であり，移植当日，移植前に開始し，経口による維持投与に変更するまで最長2

用 法 ・ 用 量	週間投与する(経口投与が不可能な患者又は消化管吸収障害がある患者では、静注投与期間がこれよりも長くなる場合もある)。これに免疫抑制剤を追加して使用する場合は、サンディミュンの初期投与の用量は減量してはならない。 経口維持療法では、推奨される開始量は10～12.5mg/kg/日である。この用量はシクロスポリン血中濃度、臨床効果及び忍容性に依りて調整する。維持投与は少なくとも3ヵ月間、できれば6ヵ月間継続することが望ましい。その後、投与量を徐々に減量し、移植1年後に中止してもよいと考えられる。減量期間中に、移植片対宿主病(GVHD)の徴候が現れた場合は、サンディミュンを減量前の有効なレベルに達するまで増量する。 サンディミュン中止後にGVHDが発現する患者もいる。このような場合は、初期経口投与量として10～12.5mg/kg/日を1回投与した後、既知の有効維持量を毎日経口投与する。軽度の慢性GVHDの治療には、低用量のサンディミュンを用いる。 <移植に関連しない適応症での用量> 1．内因性ブドウ膜炎 寛解導入には、ブドウ膜の炎症活動がコントロールされ、視力が回復するまでの推奨用量として5 mg/kg/日を2回に分割経口投与する。治療抵抗性の場合、用量を短期間7 mg/kg/日に増量してもよい。サンディミュン単独で状態が十分にコントロールできない場合は、プレドニゾン0.2～0.6mg/kg/日に相当する副腎皮質ホルモン経口剤を加えてもよい。投与3ヵ月以内に効果が現れなければ、サンディミュンの投与を中止すること。 維持療法では投与量を最小有効量まで漸減するが、最小有効量は5 mg/kg/日を超えないこと。 2．ネフローゼ症候群 寛解導入には、許容できる程度の腎機能障害(注：血清クレアチニン濃度が成人で200μmol/L、小児で140μmol/Lを上回る場合は禁忌)の患者を除き、推奨用量は成人5 mg/kg/日、小児6 mg/kg/日を、2回に分割経口投与するが、初期用量は2.5mg/kg/日を超えないこと。 サンディミュン単独では効果が不十分な場合、サンディミュンと低用量の経口副腎皮質ホルモン剤の併用が望ましい。サンディミュンの用量は、有効性(蛋白尿)及び安全性(主に血清クレアチニン)に依りて個人別に調整する必要があるが、成人は5 mg/kg/日、小児は6 mg/kg/日を超えないこと。 3ヵ月間投与しても効果がみられない場合は、サンディミュンの投与を中止すること。 維持療法には、用量を個人別に調整して最小有効濃度となるようにする。 3．慢性関節リウマチ 投与の最初の6週間は、推奨用量は3 mg/kg/日で、2回に分割経口投与する。この期間内に十分な効果が得られなければ、1日量を忍容性が許す限り漸増してもよいが、5 mg/kgは超えないこと。 サンディミュンは、低用量の副腎皮質ホルモン剤及び/又は非ステロイド系抗炎症薬と併用してもよい(「移植以外の適応症におけるその他の注意」の項参照)。投与3ヵ月までに明らかな効果が現れない場合は、サンディミュンの投与を中止する。維持療法では、用量は個人別に調整して最小有効濃度となるようにする。 4．乾 癬 寛解導入には、推奨用量2.5mg/kg/日を2回に分割経口投与する。1ヵ月間投与しても改善がみられない場合は、1日量を徐々に増量するが、5 mg/kgを超えないこと。速やかな改善を要する状態の患者には、5 mg/kg/日を初期量としても差し支えない。5 mg/kg/日で6週間以内に十分な効果が得られない患者、又は有効量が以下に示す安全性ガイドラインに適合しない患者は、投与を中止することが望ましい(「移植以外の適応症におけるその他の注意」の項参照)。 維持療法では、用量は個人別に調整して最小有効濃度となるようにすること。 5．アトピー性皮膚炎 推奨用量は2.5～5 mg/kg/日を2回に分割経口投与する。2週間以内に2.5mg/kg/日の開始量で十分な効果が得られなければ、1日量を速やかに最大5 mg/kg/日まで増量してもよい。非常に重症の症例では、5 mg/kg/日で開始すると、速やかに適切な疾患のコントロールが得られやすい。 アトピー性皮膚炎ではサンディミュンの長期使用の経験がまだ少ないため、1回の投与期間は8週間を超えないこと。
-----------	--

用法・用量	- 用法 - 経口投与剤型(内用液, カプセル)を用いる場合, 1日量を2回に分割投与することが望ましい。移植患者では, 1日1回投与で用いることも可能であるが, 腎移植ではこれまでのところ, 1日2回投与から1回への変更は, 臓器拒絶反応のリスクの上昇を伴う。 サンディミュン内用液は, ガラス(プラスチックは不可)容器に入れ, 冷たいチョコレート飲料, 牛乳, フルーツジュース又はコーラで服用直前に希釈し, 十分に攪拌して直ちに服用する。チトクロームP 450酵素系との相互作用の可能性があるので, 希釈にグレープフルーツジュースを用いないこと。シリンジは希釈液に触れないようにすること。ガラス容器はさらに希釈用液を少し加えてすすぎ, 全量を確実に服用するようにしなければならない。シリンジはすすぎに, 外側を乾いたティッシュでふき取り, 残った溶液のしずくを取り除くようにする。 内用液は冷蔵しないこと。30℃を超えない室温で保存すること。保存中にわずかに沈殿を生じることがあるが, 薬剤の有効性及び安全性には影響はない。一旦瓶を開封したら, 2ヵ月以内に使用すること。 サンディミュンカプセルは, 用時までPTP包装のままおき, 30℃を超えない室温で保存する。PTP包装を開くと, 特徴的なにおいがするが, これは正常であり, カプセルの変質によるものではない。カプセルは噛まずに飲み込むこと。 静注用サンディミュン濃縮液は, 生理食塩水又は5%ブドウ糖溶液で1:20から1:100に希釈し, 2~6時間かけて徐々に点滴静注する。一旦アンプルを開けたら, 中身は直ちに使用すること。希釈した点滴溶液は, 24時間経過したら廃棄すること。
--------------	--

表イ - 10 イギリスの添付文書の概要 (サンディミュン)

国 名	イギリス
販 売 名	Sandimmun注射液, Sandimmun内用液, Sandimmunソフトゼラチンカプセル
会 社 名	Novartis Pharmaceutical UK Ltd.
剤 型 ・ 含 量	注射液: 5mL (50mg/mL) 内用液: 50mL (100mg/mL) ソフトゼラチンカプセル: 25mg, 50mg及び100mg
効 能 ・ 効 果	< 移植に関連する効能・効果 > - 臓器移植 - 腎臓, 肝臓, 心臓, 心肺同時, 肺, 膵臓の移植後の移植片拒絶反応の予防 - 他の免疫抑制剤の投与を受けたことのある患者の拒絶反応の治療 - 骨髄移植 - 骨髄移植後の移植片拒絶反応及び移植片対宿主病 (GVHD) の予防 - GVHD診断後の治療 < 移植に関連しない効能・効果 > - 乾 癬 サンディミュンの経口剤は, 従来の治療が無効もしくは不適切な重症の乾癬患者に使用される (注射液は使用しない)。 - アトピー性皮膚炎 サンディミュンの経口剤は, 従来の治療が無効もしくは不適切な重症のアトピー性皮膚炎患者の短期治療 (8週間) に使用される (注射液は使用しない)。 - 慢性関節リウマチ サンディミュンの経口剤は, 古典的な遅効性抗リウマチ薬が不適切又は無効な重症の活動性慢性関節リウマチ患者の治療に使用される (注射液は使用しない)。
用 法 ・ 用 量	< 移植に関連する適応症での用量 > - 臓器移植 初回は移植の4～12時間前に10～15mg/kg体重を単回経口投与する。原則として, 手術後1～2週間は1日10～15mg/kgを継続し, その後は1日2～6mg/kgの維持量に達するまで徐々に減量する。用量はシクロスポリンの血中濃度と腎機能を測定して調節する (「その他の注意」及び「使用上の注意」を参照)。サンディミュンを他の免疫抑制剤と併用する場合 (例えばコルチコステロイドとの併用や3剤, 4剤併用療法時) は, 用量を減らすことができる (例えば初期用量1日3～6mg/kgを経口投与)。 臓器移植患者でサンディミュン注射液の使用が推奨されるのは, その内服が不可な患者 (例えば術後早期) や, 消化管障害のために経口剤が十分吸収されない可能性のある患者である。このような場合の静注投与量は推奨経口投与量の1/3である。しかしこれらの患者においても, 条件が整い次第できるだけ速やかに, 経口投与に移行することが推奨される。 - 骨髄移植 / 移植片対宿主反応 (GVHD) の予防及び治療 サンディミュン療法の開始時には通常注射液が用いられるが, 経口剤が使われることもある。 サンディミュン療法は経口剤1日12.5mg/kgを使って最低3ヵ月, 望ましくは6ヵ月間継続し, その後徐々に減量して終了する。患者によっては, 骨髄移植の1年後までサンディミュンを中止できない場合がある。また, 吸収を低下させる消化管障害のために, より高用量の経口剤, あるいは静注剤が必要になる場合がある。経口剤によって投与を開始する場合の推奨投与量は1日12.5～15mgで, これを移植1日前から開始する。 サンディミュンの中止後にGVHDが発現した場合は, 投与再開によって効果が期待できる。軽度慢性GVHDには低用量を用いる。

用法・用量	<移植に関連しない適応症での用量> 1. 乾癬 寛解導入のための推奨開始量は1日2.5mg/kgで、これを1日2回に分けて経口投与する。1ヵ月後に改善がみられない場合は1日量を漸増してもよいが、1日5mg/kgを超えてはならない。1日5mg/kgで6週間以内に十分な反応が得られない場合や、有効量が後述の安全性ガイドラインに適合しない場合は、投与を中止する。速やかな改善の必要のある患者には、1日5mg/kgの開始量が妥当とされる。 維持療法のためには用量を個別に最小有効量に調節しなければならないが、用量は1日5mg/kgを超えてはならない。 2. アトピー性皮膚炎 推奨用量は1日2.5～5mg/kgで、これを1日2回に分けて最大8週間経口投与する。1日2.5mg/kgの開始量で2週間以内に良好な初期反応が得られない場合は、最大1日5mg/kgに急速に増量してもよい。非常に重度の患者では、開始量を1日5mg/kgにすると迅速かつ十分な疾患コントロールが得られる可能性が高い。 3. 慢性関節リウマチ サンディミュン療法の導入は12週間かけて行うことが推奨される。最初の6週間の推奨用量は1日2.5mg/kgで、これを1日2回に分けて経口投与する。臨床効果が不十分と考えられる場合は、耐受性に問題のない限り、1日量を漸増してもよい。ただし、1日4mg/kgを超えてはならない。 最大許容量もしくは最大耐容量を3ヵ月投与しても反応が不十分と考えられる場合は、投与を中止する。 維持療法の場合は、患者の耐受性に応じて個別に用量を調節しなければならない。 サンディミュンは低用量コルチコステロイドと併用することができる。サンディミュンと非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の間では薬力学的相互作用が起きる可能性があるため、この併用には注意が必要である（「慢性関節リウマチに関する使用上の注意の補足」及び「薬物相互作用」を参照）。 慢性関節リウマチの治療におけるサンディミュンの長期使用データはまだ限られている。したがって維持療法開始から6ヵ月後に再評価を行い、リスクよりも有益性が大きい場合にのみ投与を継続する。 - 用法 - サンディミュン経口投与の総1日量はできれば2回に分けて投与すべきであるが、移植患者では適宜単回投与も許される。 内用液は服用直前に、ガラス容器内で（プラスチックでなく）、各自の好みに従って、冷たい牛乳、冷たいチョコレートドリンク、フルーツジュース（オレンジジュースなど）、コーラで希釈する。希釈後十分に攪拌し、直ちに飲む。計量器には希釈液を触れさせないようにする。服用後、ガラス容器に再度希釈液を入れて十分にすすぎ、所定量を確実に全量服用する。 グレープフルーツやグレープフルーツジュースはP450依存性の酵素系を阻害する恐れがあるので、投与前1時間はそれらを摂取してはならない。また、グレープフルーツジュースで希釈してはならない。 計量器を水、アルコール、その他の液体ですすいではならない。 サンディミュン注射液は使用前に生理食塩水又は5%ブドウ糖液で1:20～1:100に希釈し、2～6時間かけて徐々に静脈内に注入する。
-------	--

表イ - 11 アメリカの添付文書の概要 (サンディミュン)

国 名	アメリカ
販 売 名	Sandimmune注射液, Sandimmune内用液, Sandimmuneソフトゼラチンカプセル
会 社 名	Novartis Pharmaceuticals Corporation
剤 型 ・ 含 量	注射液: 5 mL (50mg/mL) 内用液: 50mL (100mg/mL) ソフトゼラチンカプセル: 25mg, 50mg及び100mg
効 能 ・ 効 果	腎・肝・心同種間移植における臓器拒絶反応の予防。また、他の免疫抑制剤による前治療のある患者における慢性的な拒絶反応の治療にも使用される。
用 法 ・ 用 量	1. 注射液 点滴静注でのみ用いること 術前又は術後サンディミュン®(シクロスポリン)ソフトゼラチンカプセル及び内用液を服用できない患者には、サンディミュン®注射液(シクロスポリン注射液, 米国薬局方)を投与してもよい。サンディミュン®注射液(シクロスポリン注射液, 米国薬局方)の投与量は、経口投与量の3分の1とする。サンディミュン®注射液(シクロスポリン注射液, 米国薬局方)の初回投与は、移植4～12時間前に、5～6 mg/kg/日を単回静脈内投与する。この1日1回投与量は、患者がソフトゼラチンカプセル又は内用液の服用が可能になるまで、術後も継続する。術後は、出来るだけ速やかにサンディミュン®(シクロスポリン)ソフトカプセル又は内用液に切り換えること。小児も同一の用法及び用量を用いてよいが、より高用量が必要とされる場合もある。 ステロイドの補助療法を行うこと。 使用直前に、サンディミュン®注射液(シクロスポリン注射液, 米国薬局方)を、注射液1 mLに対して0.9%注射用生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を20～100mLで希釈し、2～6時間かけて点滴静注する。 2. 内用液, ソフトゼラチンカプセル 移植の4～12時間前に、サンディミュン®(シクロスポリン)15mg/kgを初回経口投与量として単回投与する。多くの臨床試験では14～18mg/kgを1日1回投与しているが、18mg/kgの使用を継続する施設はほとんどなく、14mg/kgを好んで使用する施設が多い。腎移植患者では10～14mg/kg/日とさらに低用量を使用する傾向がある。1日1回の初期投与量を術後1～2週間継続し、1週間に5%の割合で5～10mg/kg/日の維持量まで漸減する。選択した腎移植患者において、拒絶反応の発現率をあまり増加させずに、維持用量を3 mg/kg/日まで漸減させることに成功した施設もある。 本剤は小児においても、成人と同じ用法・用量を用いてよいが、成人に対するよりも高用量投与を必要とし、良好な耐容性が得られたという試験も一部にある。 副腎コルチコステロイドによる補助療法の使用が望ましい。プレドニゾンは種々の減量スケジュールで同様の結果が得られると思われる。患者の体重に基づくひとつの投与スケジュールとしては、最初の4日間に2.0mg/kg/日を投与し、その後1週間目までに1.0mg/kg/日、2週間目までに0.6mg/kg/日、1ヵ月目までに0.3mg/kg/日、2ヵ月目までに0.15mg/kg/日に漸減し、その後はこれを維持用量として投与する方法がある。別の施設では、初回投与量を200mgとし、20mg/日まで40mg/日ずつ漸減し、この投与量を2ヵ月間継続した後、さらに10mg/日に減量させている。プレドニゾン投与量の調節は、臨床症状に応じて実施しなければならない。 - 用 法 - サンディミュン®内用液(シクロスポリン内用液, 米国薬局方)をより服用しやすくするためには、内用液をできれば室温で牛乳、チョコレートミルク又はオレンジジュースで希釈するとよい。希釈液は頻繁に変えない方がよい。サンディミュン®ソフトゼラチンカプセル及び内用液は、投与時刻や食事を考慮に入れた一貫した投与スケジュールに従って投与する。 シリンジを保護カバーから取り出し、サンディミュン®(シクロスポリン)の容器から処

用法・用量	方された量を取ってコップ一杯の牛乳，チョコレートミルク又はオレンジジュース中に移し，よくかき混ぜてから，直ちに飲むこと。飲用前に放置しないこと。できればガラス製のコップを用い，希釈液でもう一度すすいで，投与量を残さず服用するようにする。使用後は，シリンジを保護カバー内に戻す。使用前又は後にシリンジを水又はその他の洗浄液で洗わないこと。シリンジを洗浄する必要がある場合は，完全に乾燥させてから再使用する。何らかの理由で製品に水が混入すると，用量のバラツキが生じる。 希釈後24時間経過した注入用液は廃棄すること。
-------	--

表イ - 12 C C D S の概要 (ネオーラル)

販 売 名	Neoral
剤 型 ・ 含 量	内用液 : 100mg / mL ソフトゼラチンカプセル : 10mg , 25mg , 50mg 及び 100mg
効 能 ・ 効 果	< 移植に関連する効能・効果 > 1 . 実質臓器の移植 ・ 腎臓 , 肝臓 , 心臓 , 心肺 , 肺又は脾臓などの同種移植後の移植臓器拒絶の抑制 ・ 過去にその他の免疫抑制剤の投与を受けた患者における移植臓器拒絶の治療 2 . 骨髄移植 ・ 骨髄移植後の拒絶反応の抑制 ・ 移植片対宿主病 (GVHD) の予防又は治療 < 移植に関連しない効能・効果 > 1 . 内因性ブドウ膜炎 ・ 感染以外の原因の活動性で失明のおそれのある中間部又は後部ブドウ膜炎で , 従来の治療法が奏効しないもの , 又は許容できない副作用が生じたもの ・ 網膜を含む反復性の炎症発作を伴うベーチェット病によるブドウ膜炎 2 . ネフローゼ症候群 ・ 微小変化のある腎症 , 限局性及び分節性糸球体硬化症あるいは膜性糸球体腎炎などの糸球体疾患が原因の , 成人及び小児におけるステロイド依存性及びステロイド抵抗性ネフローゼ症候群。サンディミュン ネオーラルは寛解を導入し , 維持するのに使用することができる。またステロイドにより誘導した寛解を維持し , ステロイドから離脱するのに用いることができる。 3 . 慢性関節リウマチ ・ 重症の活動性慢性関節リウマチへの投与 4 . 乾 癬 ・ 従来の治療法が有効でない , あるいは適切でない重症乾癬患者に適用される。 5 . アトピー性皮膚炎 ・ サンディミュン ネオーラルは全身投与が必要な重症アトピー性皮膚炎に適用される。
用 法 ・ 用 量	- 用 量 - 以下に示した用量範囲は , 単に指針にするためのものである。血中シクロスポリンレベルをルーチンでモニターする必要がある , これはモノクローナル抗体を用いたRIA法によって測定することができる。 得られた結果は患者ごとに望ましい目標濃度を得るのに必要な実際の投与量を決める指標となる。 < 移植に関連する適応症での用量 > 1 . 臓器移植 サンディミュン ネオーラルの投与は手術前12時間以内に10 ~ 15mg / kgの用量の2回の分割投与で開始すること。術後1 ~ 2週間は1日用量としてこの用量を維持することとし , その後 , 血中濃度に応じて漸減し , 維持用量である約2 ~ 6 mg / kgを2回の分割投与とする。 サンディミュン ネオーラルを他の免疫抑制剤 (例えば , 副腎皮質ホルモン剤 , 又は3剤 / 4剤併用療法の一部として) とともに投与する場合に , これよりも低い用量 (たとえば , 初期用量として3 ~ 6 mg / kgを2回に分割投与) を用いてもよい。 点滴静注用サンディミュン濃縮液を用いる場合には , 推奨用量はサンディミュン ネオーラルの適切な用量の約3分の1であり , また , できるだけ早く経口投与に切換えることが望ましい。

用 法 ・ 用 量	2 . 骨髄移植 初期投与は移植前日に行う。ほとんどの場合に、この目的のためには点滴静注液が望ましく、推奨 1 日用量は 3 ~ 5 mg/kg である。移植後 2 週間までの移植直後の期間中にもこの用量での点滴を続け、その後、経口維持療法に切換え、サンディミュン ネオーラル約 12.5mg/kg を 2 回に分割投与とする。維持投与は少なくとも 3 ヶ月間（できれば 6 ヶ月間）続けることとし、その後用量を漸減し、移植 1 年後にゼロとする。サンディミュン ネオーラルを初期治療に用いる場合には、推奨 1 日用量は 12.5 ~ 15mg/kg の 2 回分割投与であり、投与は移植前日に開始する。 薬物の吸収を低下させる可能性のある消化管障害がある場合には、より高用量のサンディミュン ネオーラル又は静脈内投与が必要なことがある。 患者によっては、サンディミュン投与中止後に GVHD が起こることがあるが、投与を再開すれば、反応は好転するのが普通である。軽度で慢性の GVHD には低用量のサンディミュン ネオーラルを使用すること。 < 移植に関連しない適応症での用量 > 1 . 内因性ブドウ膜炎 寛解を導入するためには、ブドウ膜の活動性の炎症が寛解し、視力が改善するまで、初期用量として 5 mg/kg/日 を 2 回に分割投与することが望ましい。治療抵抗性の場合には、1 日用量を短期間 7 mg/kg に増量してもよい。 初期寛解を達成するため、又は炎症性眼発作に対処するために、サンディミュン ネオーラル単独では病状を十分にコントロールできない場合には、プレドニゾン 0.2 ~ 0.6mg/kg/日 又は相当量の副腎皮質ホルモン剤の全身投与を追加してもよい。 維持投与には用量が最小有効レベルになるように漸減する。これは寛解期では 5 mg/kg/日 を超えてはならない。 2 . ネフローゼ症候群 寛解導入のためには、蛋白尿の外は、腎機能が正常であれば、推奨 1 日用量は、成人が 5 mg/kg、小児が 6 mg/kg であり、これを 2 回に分割して投与する。腎機能障害のある患者の場合には、初期 1 日用量は 2.5mg/kg を超えないこと。 サンディミュン ネオーラル単独では効果が満足ではない場合、特にステロイド抵抗性の患者の場合には、サンディミュン ネオーラルと低用量の副腎皮質ホルモン剤の併用が望ましい。 3 ヶ月間投与しても改善がみられない場合には、サンディミュン ネオーラルの投与を中止すべきである。 用量は効果（蛋白尿）及び安全性（主に血清クレアチニン）を考慮して患者ごとに調整する必要があるが、成人では 1 日 5 mg/kg、小児では 1 日 6 mg/kg を超えてはならない。 維持療法の場合は、最小有効レベルまで徐々に減量する。 3 . 慢性関節リウマチ 最初の 6 週間の投与は、推奨 1 日用量は 3 mg/kg を 2 回に分割経口投与する。十分な効果が得られない場合には、耐容性が許す限り、1 日用量を漸増してもよいが（「警告」を参照）、5 mg/kg を超えてはならない。完全な効果を得るためには、12 週までのサンディミュン ネオーラル投与が必要な場合もある。 維持投与には、耐容性にしたがって個別に用量を調整しなければならない。 サンディミュン ネオーラルは低用量の副腎皮質ホルモン剤及び / あるいは非ステロイド性抗炎症薬と併用することができる。またメトトレキサート単独では十分な効果が得られない患者には、週 1 回、低用量のメトトレキサートにサンディミュン ネオーラルを併用することができる。それには当初 1 日用量 2.5mg/kg のサンディミュン ネオーラルを 2 回に分割して投与するが、耐容性が許すならば、増量してもよい。 4 . 乾癬 この病状は変動があるので、投与は個人別に対応しなければならない。寛解導入のための推奨初期 1 日用量は 2.5mg/kg を 2 回に分割経口投与する。1 ヶ月後に改善がみられない場合には、1 日用量を漸増してもよいが、5 mg/kg を超えてはならない。1 日用量が 5 mg/kg で 6 週間以内に乾癬の病変部に十分な効果がみられない患者、あるいはその患者の有効量が確立されている安全性の指針に適合しない患者では投与を中止すること。 急いで病状を改善する必要のある患者では、初期 1 日用量は 5 mg/kg が妥当である。十分な効果が得られたら、サンディミュン ネオーラルの投与を中止し、その後に再発した
-----------	---

用法・用量	場合は、以前に有効であった用量でサンディミュンネオーラルを再導入して管理してもよい。患者によっては、継続的な維持療法が必要な場合もある。 維持療法には、最小有効量となるよう個人別に用量を調整し、1日用量は5 mg/kgを超えないようにする。 5. アトピー性皮膚炎 この病状は変動があるため、投与は個人別に対応しなければならない。推奨用量範囲は1日2.5～5 mg/kgを2回に分割投与する。初期投与量として1日2.5mg/kgを投与し、2週間以内に満足できる効果がみられない場合には、1日用量を速やかに最大5 mg/kgまで増量してもよい。非常に重篤な症例では、1日5 mg/kgを初期用量として投与することにより、より速やかで適切に疾患をコントロールできる可能性が高まる。満足できる効果が達成されたら、用量を漸減し、できればサンディミュン ネオーラルの投与を中止すべきである。その後に再発した場合には、再度サンディミュン ネオーラルによる治療コースを開始する。 アトピー性皮膚炎を消褪させるには8週間の投与コースで十分であろうが、モニタリング指針では、1年間までの投与が有効であり、十分に耐容性があることが示されている。 < サンディミュンからサンディミュン ネオーラルへの切換え > 入手したデータによれば、サンディミュンからサンディミュン ネオーラルに1:1で切換えても、全血中のシクロスポリンのトラフ濃度はほぼ同じであった。しかし、多数の患者では最高血中濃度 (C_{max}) が高く、また、薬物曝露量 (AUC) が増大することがある。少数の患者では、この変化はより顕著で、また場合によっては臨床的に意義がある。その程度は主としてそれまで使用していたサンディミュンからのシクロスポリンの吸収率の個人差に大きく依存していて、サンディミュンのバイオアベイラビリティは非常に個人差が大きいことが分かっている。トラフレベルに変動のある患者又はサンディミュンの非常に高用量を使用している患者では、シクロスポリンの吸収率が低いか一定していない可能性があり (例えば、嚢胞性線維症患者、胆汁うっ滞又は胆汁分泌が不良な肝移植患者、小児又は一部の腎移植患者)、サンディミュン からネオーラルへの切換えにより吸収率が高まる可能性がある。したがって、この群では、サンディミュンからサンディミュン ネオーラルに1:1で切換え後のシクロスポリンのバイオアベイラビリティの上昇は、通常観察されるものよりも顕著かも知れない。サンディミュン ネオーラルの投与量は目標トラフレベルの範囲に応じて個々に下方調整すべきである。 サンディミュン ネオーラルからのシクロスポリンの吸収はサンディミュンの場合よりも変動が少なく、シクロスポリンのトラフ濃度と曝露量 (AUCとして) との相関も強いことを強調しなければならない。シクロスポリンの血中トラフ濃度は、治療薬をモニターする際より確実で、信頼性のあるパラメータであるといえる。 サンディミュンからサンディミュン ネオーラルへの切換えにより薬物曝露量が増えることがあるので、以下の原則に従うこと: 移植患者の場合には、サンディミュン ネオーラルはそれまでにサンディミュンを用いていたと同じ1日用量で開始すること。サンディミュン ネオーラルに切換え後4～7日以内に全血中のシクロスポリンのトラフ濃度の初回測定を行うこと。さらに、切換え後最初の2ヵ月は血清クレアチニン値及び血圧などの臨床上の安全性パラメータをモニターすること。シクロスポリンの血中トラフレベルが治療濃度範囲を超えている場合、ないしは臨床的安全性パラメータの悪化が起こった場合には、それに応じて用量を調整しなければならない。 移植以外の適応症で投与を受けている患者の場合には、サンディミュン ネオーラルはサンディミュンで用いていたと同じ1日用量で開始すること。切換え後2、4及び8週間に血清クレアチニンレベル及び血圧をモニターすること。血清クレアチニンレベル及び血圧が切換え前のレベルを著しく超えている場合、又は血清クレアチニンレベルを何回か測定した結果、サンディミュン療法開始前のクレアチニンレベルと比べて30%を超えて上昇している場合には減量すること (「追加の使用上の注意」も参照)。予期しないシクロスポリンの毒性が生じた、又は無効であった症例については、血中トラフレベルもモニターすること。
-------	--

用法・用量	- 用法 - 内用液 サンディミュン ネオーラル内用液はできればオレンジジュースかリンゴジュースで希釈するが、個人の好みでソフトドリンクのような他の飲料を使用してもよい。内用液は服用直前に、十分にかき混ぜる。P450酵素系依存の干渉が生じる可能性があるので、希釈にはグレープフルーツジュースは避けること。 シリンジは希釈液に触れないようにする。シリンジを清拭する場合には、水で洗わずに乾いたティッシュで外側を拭くにとどめる。 サンディミュン ネオーラル内用液はボトルを開栓してから2ヵ月以内に使用しなければならず、長期保存する場合には、低温で固化する傾向がある天然オイル成分を含んでいるので、15～30℃、できれば20℃以下にならないようにして保存すること。20℃未満ではゼリー状に固まることがあるが、30℃まで温度を上げれば元に戻る。それでも小さな薄片又は僅かの沈殿物が観察されることがある。この現象は製剤の有効性及び安全性には影響はなく、ピペットによって投与すれば正確性が保てる。 カプセル剤 サンディミュン ネオーラルカプセル剤は、用時までPTPシートから取り出さず、30℃以下で保存する。 PTP包装を開けると、特有の臭いがする。これは正常であり、カプセルの変質を意味するものではない。 カプセルは噛まずにのむこと。 (自己免疫疾患には) サンディミュン ネオーラルは常に1日2回に分割投与すること。
--------------	--

表イ - 13 イギリスの添付文書の概要（ネオーラル）

国 名	イギリス
販 売 名	NEORAL内用液，NEORALソフトゼラチンカプセル
会 社 名	Novartis Pharmaceutical UK Ltd.
剤 型 ・ 含 量	内用液：50mL（100mg/mL） ソフトゼラチンカプセル：10mg，25mg，50mg及び100mg
効 能 ・ 効 果	< 移植に関連する効能・効果 > - 臓器移植 - 腎，肝，心臓，心肺同時，肺又は脾臓移植後の移植片拒絶反応の予防 - 他の免疫抑制剤の投与を受けたことのある患者の拒絶反応の治療 - 骨髄移植 - 骨髄移植後の移植片拒絶反応と移植片対宿主病（GVHD）の予防 - GVHD診断後の治療 < 移植に関連しない効能・効果 > - 乾 癬 ネオーラルソフトゼラチンカプセル及びネオーラル内用液は，従来の治療が無効又は適切でない重篤な乾癬の患者に使用される。 - アトピー性皮膚炎 ネオーラルソフトゼラチンカプセル及びネオーラル内用液は，従来の治療が無効又は適切でない重篤なアトピー性皮膚炎の患者に短期間（8週間）使用される。 - 関節リウマチ ネオーラルソフトゼラチンカプセル及びネオーラル内用液は，従来の遅効性抗リウマチ剤が無効又は適切でない重篤な進行性関節リウマチ患者に使用される。 - ネフローゼ症候群 ネオーラルソフトゼラチンカプセル及びネオーラル内用液は，成人及び小児の微少変化糸球体腎炎，巣状分節状糸球体硬化症又は膜性糸球体腎炎によるステロイド依存性もしくは抵抗性のネフローゼ症候群（予後が好ましくない）の治療に使用される。
用 法 ・ 用 量	- 用 量 - シクロスポリンの経口製剤は，剤型が異なるとバイオアベイラビリティが異なるため，ネオーラル投与開始後に他のシクロスポリン経口剤に切り換える際は，シクロスポリンの血中濃度，血清クレアチニン濃度，血圧を適切にモニタリングすること。ネオーラルソフトゼラチンカプセルとネオーラル内用液については，生物学的に同等であるため，この注意は不要である。 剤型の異なるシクロスポリン経口剤のバイオアベイラビリティには違いがあるため，切り換えた場合はシクロスポリンの血中濃度が変化することがあるので，ネオーラルから他のシクロスポリン経口剤への切り換えは奨められないことを医師，薬剤師及び患者に伝えることが重要である。 この理由から，剤型毎に処方することが適切である。 < 移植に関連する適応症での用量 > 臓器移植 ネオーラルソフトゼラチンカプセル又はネオーラル内用液の投与は，移植開始前12時間以内に開始し，10～15mg/kgを1日2回に分けて投与すること。 通常，手術後1～2週間は10～15mg/kg体重（1日2回に分割）で継続すること。その後，維持用量1日2～6mg/kgに達するまで漸減すること。この1日投与量は，2回に分けて投与すること。シクロスポリンのトラフ値と腎機能のモニタリングによって用量調節を行うこと（「使用上の注意」参照）。 ネオーラルを他の免疫抑制剤（例えばコルチコステロイドとの併用や3剤，4剤併用時）と併用する場合，初期用量を低く（例えば3～6mg/kg/日を1日に2回に分けて経口投与）することができる。トラフ値のモニタリングは，全血を用いて，特異的分析法によって測定することが望ましい。目標トラフ値の範囲は，移植臓器の種類，移植後経過時間，免疫抑制剤の投与計画によって変動する。 サンディミュン静注用注射液の使用は，ネオーラルソフトゼラチンカプセルやネオーラル内用剤の服用が不可能（例えば術後短期間）又は消化管障害が発現してネオーラルが十

用法・用量	分吸収されない可能性のある臓器移植患者に奨める。しかし、条件が整い次第できる限り速やかにネオーラルの投与へ移行することを奨める（サンディミュンの添付文書及びサンディミュン静注用注射液の処方情報を参照）。 2．骨髄移植／移殖片対宿主反応（GVHD）の予防及び治療 この適応症には、ネオーラルソフトゼラチンカプセル又はネオーラル内用液が用いられることもあるが、通常、投与開始時にはサンディミュン静注用注射液を用いることが望ましい（サンディミュンの添付文書及びサンディミュン静注用注射液の処方情報を参照）。 維持療法では、ネオーラルソフトゼラチンカプセル又はネオーラル内用液の12.5mg/kg/日を1日2回に分けて投与し、最低3ヵ月、できれば6ヵ月かけて漸減し、投与を終了すること。移殖1年後までネオーラルの投与を中止できないこともある。吸収を低下させる消化管障害が存在する場合、ネオーラルをより高用量で使用したり、サンディミュン静注用注射液を用いざるを得ないことがある。 ネオーラルソフトゼラチンカプセル又はネオーラル内用液の投与開始時に推奨される用量は、12.5～15mg/kg/日（1日2回に分割）で、移殖前日に投与を開始する。 ネオーラルの投与中止後にGVHDが発現した場合、投与再開により効果が期待できると考えられる。軽微で慢性的なGVHDの場合、ネオーラルは低用量で用いること。 <移植に関連しない適応症での用量> 1．乾癬（「乾癬及びアトピー性皮膚炎に関する使用上の注意の補足」参照） 患者の状態が多岐にわたるため、個別に用法・用量を決めること。寛解導入のために推奨される1日投与量は2.5mg/kg/日で、1日2回に分けて経口投与する。1ヵ月後に改善が認められなかった場合は、用量を漸増してもよいが、5mg/kgを超えないこと。1日投与量5mg/kg/日で6週間以内に十分な効果が得られなかった場合又は有効用量が以下の安全性ガイドラインに適しなかった場合は、投与を中止すること（「使用上の注意」参照）。 速やかに改善させる必要のある患者の場合、初期用量は5mg/kg/日が適切である。 維持療法の場合、患者個々の最小有効用量を調節して投与すること。また、維持用量は5mg/kg/日を超えないこととし、1日2回に分けて経口投与すること。十分な効果が得られた場合はネオーラルの投与を中止し、後に再発した際に以前には効果が得られた投与量で投与を再開して、症状をコントロールすることが可能であることを証明した臨床報告がある。維持療法での投与継続を必要とする場合もある。 2．アトピー性皮膚炎（「アトピー性皮膚炎に関する使用上の注意の補足」参照） ネオーラルの推奨用量は2.5～5mg/kg/日の範囲で、1日2回に分けて最長8週間経口投与する。初期用量は2.5mg/kg/日で、2週間以内に良好な初期反応が得られない場合は速やかに最高用量5mg/kg/日まで増量してもよい。きわめて重症な症例を迅速かつ適切にコントロールする場合には、初期用量を5mg/kg/日として1日2回に分けて経口投与することが妥当である。 3．関節リウマチ（「関節リウマチの使用上の注意の補足」参照） ネオーラルの導入は、12週間かけて行うことが望ましい。投与開始後6週間は、2.5mg/kg/日を1日2回に分けて経口投与することを奨める。十分な効果が得られなかったと考えられる場合は、患者の耐容性に問題が無い限り1日投与量を漸増すること。但し、4mg/kg/日を超えないこと。 最高用量又は最高耐容量を3ヵ月間投与しても効果が不十分である場合、投与を中止すること。 維持療法の場合、患者の耐容性に依じて個々に用量調節を行うこと。 ネオーラルは、低用量のコルチコステロイドと併用することが可能である。シクロスポリンと非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）を併用した場合、薬力学的な相互作用が生じることがある。したがって、これらを併用する場合には注意すること（「関節リウマチに関する使用上の注意の補足」、「他剤との相互作用」及び「他の相互作用」の項参照）。 関節リウマチに対する本剤の長期投与データはまだ少ない。したがって、維持療法開始6ヵ月後に再評価し、治療の有益性が危険性に優ると判断された場合にのみ投与を継続すること。 4．ネフローゼ症候群（「ネフローゼ症候群の使用上の注意の補足」参照） 寛解導入のためには、蛋白尿以外の腎機能が正常であれば、成人には5mg/kg/日（1日
-------	---

用法・用量	2回に分割)、小児には6 mg/kg/日(1日2回に分割)を経口投与することを奨める。腎機能障害患者の場合は、初期用量が2.5mg/kg/日を超えないこと。 巣状分節状糸球体硬化症の場合、ネオールと低量のコルチコステロイドとの併用が有効であると考えられる。 微小変化糸球体腎炎や、巣状分節状糸球体硬化症に対しては3ヵ月の投与後、膜性糸球体腎炎に対しては6ヵ月の投与後に有効性が認められない場合は、ネオールの投与を中止すること。 維持療法の場合、推奨される最高用量は成人では5 mg/kg/日、小児では6 mg/kg/日である。投与量は、有効性(尿蛋白)と安全性(主に血清クレアチニン)に応じて最小有効用量まで患者個々に漸減する必要がある。 ネフローゼ症候群に対する本剤の長期投与の使用経験はまだ少ない。しかし、臨床試験では1～2年間の投与が行われた。クレアチニークリアランスが安定して尿蛋白が顕著に低下し、適切な観察が行われる場合は、長期投与も可能である(「ネフローゼ症候群の使用上の注意の補足」参照)。 <移植に関連する適応症の患者において、サンディミュンソフトゼラチンカプセル又は内用液からネオールへ切り換える場合の用量> サンディミュン経口剤のシクロスポリンの吸収は変動性が高く、サンディミュンの用量とシクロスポリンの曝露量(AUC)との関係は非線形的である。これに比べネオールでは、シクロスポリンの吸収の変動幅が少なく、シクロスポリンのトラフ濃度と曝露量との相関はサンディミュンの場合よりも高い。 サンディミュンからネオールへ切り換える患者に対しては、最初は同一用量での切り換えを行い、その後、必要に応じて用量調節を行うことを奨める。同一用量での切り換え後に適切な免疫抑制が維持された場合は、全血中でのシクロスポリンのトラフ濃度は等しくなることが得られた成績によって確認された。多くの患者では、最高血中濃度(C_{max})が高くなると、薬物の曝露量(AUC)は増加する。しかし、本剤の長期投与において、これら薬物動態パラメータの変化に起因する腎機能障害などの有害事象はみられなかった。これらの変動がより顕著で、臨床上的意味を持つことがある患者は少数である。その程度は、最初に使用したサンディミュン投与における患者個々のシクロスポリン吸収能に大きく依存する。これらの患者では、トラフ濃度を妥当な範囲にするため減量を行うこと。 腎移植患者を対象とした長期臨床試験では、サンディミュンの前投与を受けていた患者の多くが同用量のネオールの投与によって継続が可能であったことが証明されている。 以下の勧告に従って、全ての患者のモニタリングを行うこと。 a) 切り換え前(すなわちサンディミュン投与時) シクロスポリンのトラフ値、血清クレアチニン、血圧を測定 b) 切り換え日 それまで使用していたサンディミュンと同一の1日投与量(すなわち同一用量での切り換え)でネオールに切り換える。 c) 切り換え後4～7日間 シクロスポリンのトラフ濃度、血清クレアチニン、血圧の測定を行うため来院 d) その後の追跡調査 切り換え後4～7日間の所見に応じ、ネオール切り換え後2ヵ月の間に追跡検査を目的とする来院日(例えば第2週と第4週)を決める必要性が生じることがある。来院日には、シクロスポリンのトラフ値、血清クレアチニン、血圧を測定すること。また、これらの測定値に応じてネオールの用量を調節すること。 切り換えに関するさらに詳細な情報は、ネオールヘルプライン(XXX)で入手可能。 <移植に関連しない適応症(例えば乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、ネフローゼ症候群)の患者において、サンディミュンソフトゼラチンカプセル又は内用液からネオールへの切り換える場合の用量> サンディミュン経口剤でのシクロスポリンの吸収は変動性が高く、サンディミュンの用量とシクロスポリンの曝露量(AUC)との関係は非線形的である。これに対し、ネオールではシクロスポリン吸収の変動幅は少ない。 同一用量でサンディミュンからネオールへ切り換えた場合、最高血中濃度(C_{max})は高くなり、薬物の曝露量(AUC)は増加する。これらの変動がより顕著で臨床上的意味がある患者は少数である。その程度は、最初に使用したサンディミュンでの患者個々のシクロス
-------	--

用法・用量	ポリン吸収能に大きく依存する。したがって、ネオーラル投与開始前に各患者の臨床状態の評価を行うこと。 本剤の有効性が損なわれることによって、患者に対する危険性が著明になる場合（例えば関節リウマチ）は、サンディミュンからネオーラルへの切り換えを同一用量で行うことを奨める。その他の患者については、推奨される最少の初期用量を使用し、臨床反応、血清クレアチニン、血圧値に応じて適切な用量調節を行うことを奨める。 同一用量での切り換えを行った全ての患者について、以下の勧告に従って観察を行うこと。 a) 切り換え前（すなわちサンディミュン投与時） 血清クレアチニンと血圧を測定 b) 切り換え日 切り換え前のサンディミュンと同一の1日投与量でネオーラルの投与を開始する。 c) 第2週 血清クレアチニンと血圧の測定を行い、どちらかのパラメータが切り換え前より顕著に上昇した場合は減量を検討する。 d) 第4週 血清クレアチニンと血圧の測定を行い、どちらかのパラメータが切り換え前より顕著に上昇した場合は減量を検討する。 e) 第8週 血清クレアチニンと血圧の測定を行い、どちらかのパラメータが切り換え前より顕著に上昇した場合は減量を検討する。 2回以上測定して血清クレアチニンがサンディミュン投与時の値と比べて30%以上上昇した場合は、ネオーラルを減量すること（乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、ネフローゼ症候群の使用上の注意の補足を参照）。 - 用法 - ネオーラルソフトゼラチンカプセル又はネオーラル内用液の1日投与量は、必ず2回に分けて投与すること。ネオーラルソフトゼラチンカプセルは一口の水とともに服用し、完全に飲み込むこと。 ネオーラル内用液は服用直前に攪拌すること。矯味のためオレンジジュース、スカッシュ、アップルジュースと混和することも可能である。しかし、できれば水で飲むことが望ましい。よく攪拌すること。 ネオーラル内用液は、サンディミュン内用液に特異的な特殊な味がある。 計量器は、混和する溶液に直接触れないようにすること。計量器は、水、アルコール及びその他の溶液ですすいではない。汚れを拭う必要がある場合は、外側を乾いたティッシュで拭うこと。 P450酵素系を阻害する可能性があるため、投与前1時間はグレープフルーツやグレープフルーツジュースの摂取をしないこと。また、グレープフルーツジュースは内用液との混和に用いないこと。
-------	---

表イ - 14 アメリカの添付文書の概要（ネオーラル）

国 名	アメリカ
販 売 名	NEORAL内用液，NEORALソフトゼラチンカプセル
会 社 名	Novartis Pharmaceuticals Corporation
剤 型 ・ 含 量	内用液：50mL（100mg/mL） ソフトゼラチンカプセル：25mg及び100mg
効 能 ・ 効 果	1．腎臓・肝臓・心臓移植 ネオーラルの適応は、腎臓・肝臓・心臓の同種移植における臓器拒絶の予防である。ネオーラルは、アザチオプリン及びコルチコステロイドと併用される。 2．慢性関節リウマチ ネオーラルは、メトトレキサートが十分に奏効しない重度の活動性慢性関節リウマチ患者の治療に適応とする。 3．乾 癬 ネオーラルの適応症は、成人で免疫低下のない、カルシウム沈着及びプラークのある、重度（即ち、広範囲で障害を伴う）の乾癬の患者で、少なくとも1種類の全身療法（例えばPUVA、レチノイド又はメトトレキサート）が奏効しないか、他の全身的療法が禁忌又はこれに耐えられない患者に適応とする。 ネオーラルの投与中止により、まれにリバウンドが起こることがある。一方、大半の患者は他剤の場合と同様に再発を経験する。
用 法 ・ 用 量	ネオーラル（ネオーラルソフトゼラチンカプセル/シクロスポリンマイクロエマルジョンカプセル及びネオーラル内用液/シクロスポリンマイクロエマルジョン内用液）は、サンディミュンに比べてバイオアベイラビリティが向上している。ネオーラルとサンディミュンは生物学的に同等ではなく、医師の監督なしに相互に入れ換えることはできない。 ネオーラルの1日投与量は、常に2回に分割（BID）する。ネオーラルの投与は、投与時刻及び食事との関係を一定に行うべきである。グレープフルーツ及びグレープフルーツジュースは代謝に影響し、シクロスポリンの血中濃度を高めるため、避けるべきである。 1．新規移植患者 ネオーラルの初回経口投与は、移植の4～12時間前か、移植後に行う。初回用量は、移植する臓器及び免疫抑制療法のプロトコルに含まれている他の免疫抑制剤によって異なる。新規移植患者では、ネオーラルの初回用量はサンディミュンと同じである。1994年に米国の移植センターが行ったサンディミュンの調査結果から、初回用量が示唆される。初回用量（mean ± SD）は、腎移植の患者で $9 \pm 3 \text{ mg/kg/日}$（75施設）、肝移植の患者で $8 \pm 4 \text{ mg/kg/日}$（30施設）、心移植の患者で $7 \pm 3 \text{ mg/kg/日}$（24施設）であった。1日の総投与量を等しく2用量に分割投与した。その後、予め定められたシクロスポリンの血中濃度が得られるように、ネオーラルの用量を調節した（「移植患者における血中濃度測定」参照）。シクロスポリンのトラフ血中濃度を用いる場合、ネオーラルが目標とする範囲はサンディミュンと同じである。ネオーラルの投与では、サンディミュンと同じトラフ血中濃度を目標としても、シクロスポリンの曝露がより高くなる（「薬物動態-吸収」の項参照）。拒絶及び耐容性を臨床的に評価して用量を調節すべきである。維持療法としては、より低用量のネオーラルで十分であろう。 最初は、副腎皮質ステロイドによる補助療法が望ましい。 プレドニゾンの用量漸減法が異なっても、結果は同様となるようである。患者の体重に基づく代表的な投与スケジュールは、2.0 mg/kg/日で開始して最初の4日間維持し、1週間で1.0 mg/kg/日まで、2週間で0.6 mg/kg/日、1ヵ月で0.3 mg/kg/日まで、2ヵ月で0.15 mg/kg/日まで漸減し、以後これで維持する。ステロイドの投与量は、患者の状態及び移植臓器の機能に基づいて個々にさらに漸減する。プレドニゾンの用量調節は、臨床的な状況によって行う。 2．移植患者でのサンディミュンからネオーラルへの切り換え サンディミュンからネオーラルへの切り換えを考慮中の移植患者では、ネオーラルの投与量はそれまでのサンディミュンの投与量と同量で開始すべきである（1:1切り換え）。その後、切り換え前のシクロスポリンのトラフ血中濃度が得られるように、ネオーラルの投与量を調節する。ネオーラルのトラフ血中濃度の目標値をサンディミュンと同じにする

用法・用量	と、シクロスポリンの曝露がネオーラルの方が大きくなる（「薬物動態-吸収」の項参照）。サンディミュンの吸収不良が疑われる患者では、別の投与戦略が必要である（下記の「サンディミュンの吸収が不良な移植患者」参照）。一部の患者では、トラフ血中濃度の上昇がより顕著で、臨床的に問題となる場合がある。 ネオーラルへの切り換え後にトラフ血中濃度が切り換え前の値になるまでは、4～7日毎にシクロスポリンのトラフ血中濃度を測定することを強く奨める。更に、切り換え後最初の2ヵ月は、血清クレアチニン、血圧等の臨床的安全性のパラメータを2週間毎に測定すべきである。トラフ血中濃度が望ましい範囲外又は臨床的安全性のパラメータが悪化した場合には、ネオーラルの投与量を調節すべきである。 3．サンディミュンの吸収が不良な移植患者 シクロスポリンのトラフ血中濃度がサンディミュンの経口投与量に比して予想よりも低かった患者は、サンディミュンからのシクロスポリンの吸収が悪い又は一貫しないのかもしれない。ネオーラルへの切り換え後、シクロスポリンの血中濃度は以前よりも高くなる傾向がある。ネオーラルへの切り換え後のバイオアベイラビリティの向上により、シクロスポリンの血中濃度が目標とする範囲を上回る場合がある。ネオーラルへの切り換えに際して、10mg/kg/日よりも高い用量で切り換えた患者の場合は特に注意が必要である。ネオーラルの投与量は、シクロスポリンのトラフ血中濃度、耐容性及び臨床効果に基づいて調節すべきである。サンディミュンの吸収が不良な移植患者では、シクロスポリンのトラフ血中濃度が望ましい範囲に安定するまでは、血中濃度をより頻繁に、少なくとも週2回（初回用量が10mg/kg/日を超える場合は毎日）は測定すべきである。 4．慢性関節リウマチ ネオーラルの初期用量は、2.5mg/kg/日で、1日2回に分割する。サリチル酸剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤、経口副腎皮質ステロイドの併用は継続してもよい（「警告」及び「使用上の注意」の「薬物相互作用」の項参照）。効果は、一般に4～8週で発現する。臨床効果が不十分で、耐容性がよい（基礎値と比べた血清クレアチニンの上昇が30%未満）場合には、8週後に0.5～0.75mg/kg/日に、12週後に最高4mg/kg/日まで増量してもよい。16週までに治療効果がみられない場合には、ネオーラルの投与を中止すべきである。 高血圧、血清クレアチニン上昇（当該患者の基礎値と比べて30%高い）又は他の臨床検査値異常がみられた場合には、用量を25%～50%減量すべきである（「警告」及び「使用上の注意」参照）。減量しても異常がコントロールできない場合又は有害事象あるいは臨床検査値異常が重度の場合には、ネオーラルの投与を中止すべきである。推奨用量のメトトレキサートとともにネオーラル投与を継続する場合には、最初の用法・用量を継続して用いるべきである。大半の患者は、メトトレキサート15mg/weekまでの用量を併用することにより、ネオーラル3mg/kg/日以下の用量で治療できる。（「臨床薬理」及び「臨床試験」の項参照） 長期投与データは限られている。慢性関節リウマチの疾患活動性は、一般にシクロスポリンの投与中止後4週以内に再燃してくる。 5．乾癬 ネオーラルの初期用量は、2.5mg/kg/日とする。ネオーラルは、1日2回に分割（1.25mg/kg、BID）して経口投与する。少なくとも4週間この用量で維持し、有害事象の可能性を除外すべきである。その時点までに有意な臨床的改善が認められなかった場合には、その患者の用量を2週毎に増量する。患者の反応に基づいておよそ0.5mg/kg/日ずつ、最高4.0mg/kg/日まで増量する。 有害事象、例えば高血圧、血清クレアチニンの上昇（当該患者の投与前値の25%以上の上昇）又は臨床的に重要な臨床検査値異常等の有害事象をコントロールするためには、用量を25%～50%減量すべきである。減量しても異常のコントロールに効果がない場合あるいは有害事象又は臨床検査値異常が重度である場合には、ネオーラルの投与を中止すべきである。（「乾癬患者の特別な測定」参照） 一般に、2週間以内に乾癬の臨床症状の改善がみられる。疾患の十分なコントロール及び安定化には、12～16週を要する。ネオーラルの用量設定臨床試験の結果から、8週後に51%の患者で、12週後には79%の患者で乾癬の75%以上の改善（RASTに基づく）がみられた。4mg/kg/日又は当該患者の最大耐容量を5週間投与しても十分な効果が得られない場合には、投与を中止すべきである。患者が十分にコントロールされ、安定した状態にあると思われる場合には、ネオーラルの用量を減量し、適切な効果（これは、必ず
-------	---

用法・用量	しもその患者が全体的にきれいになることを意味するものではない)を維持できる最低用量で治療すべきである。臨床試験では、60%の患者でシクロスポリンの推奨用量の下限で十分な効果が維持された。2.5mg/kg/日未満の用量でも、同程度に有効な場合があり得る。 シクロスポリン投与中止により、概ね6週(患者の50%)から16週(患者の75%)で再発が起こる。大半の患者は、シクロスポリンの投与を中止してもリバウンドは起きなかった。13例が、慢性のプラーク型の乾癬から、より重度な乾癬へと移行したことが報告された。9例の膿疱性乾癬及び4例の乾癬性紅皮症が報告された。乾癬患者におけるネオーラルの長期投与の経験は限られており、1年以上の長期投与は望ましくない。この生涯にわたる疾患の長期管理には、別の治療法を考慮すべきであろう。 6. ネオーラル内用液(シクロスポリンマイクロエマルジョン内用液)の望ましい投与法 ネオーラル内用液(シクロスポリンマイクロエマルジョン内用液)を飲みやすくするには、室温で、できればオレンジジュース又はリンゴジュースで希釈するのがよい。グレープフルーツジュースは、シクロスポリンの代謝に影響を与えるので使用を避けるべきである。シクロスポリン内用液をミルクと混ぜると味が悪くなる。 添付の投与用シリンジを保護ケースから出して、処方された量のネオーラル内用液(シクロスポリンマイクロエマルジョン内用液)を採取し、これをオレンジジュース又はリンゴジュースの入ったコップに移す。よくかき混ぜ、直ちに飲用する。希釈した内用液は、飲用前に放置しないこと。ガラス容器を用いること(プラスチックは不可)。コップにさらにジュース等を加えてすぎ、全量が確実に飲用されるようにする。使用後は、シリンジの外側を清潔なタオルでぬぐい、保護用ケースに戻しておく。投与用シリンジを水又は洗剤で洗浄しないこと。シリンジの洗浄が必要な場合には、完全に乾燥してから使用すること。
-------	---

・同種同効薬

国内において承認されている免疫抑制剤は、T細胞からのインターロイキン-2の産生を抑制し、T細胞の活性化、増殖を抑制するタクロリムス水和物と、核酸合成を阻害するアザチオプリン及びミゾリピン、また、プリンde novo合成における律速段階酵素を阻害することで、T及びB細胞を抑制するミコフェノール酸モフェチル等があるが、今回申請の移植臓器に関する効能を有する薬剤はない。

表イ - 15 同種同効薬一覧表

引用文献：

- 1) Hardy, JD et al : Heart transplantation in man:Developmental studies and report of a case. J. Am. Med. Ass. 188 : 1132-1140, 1964
- 2) Barnard,CN : The operation. S. Afr. Med. J. 41 : 1271-1274, 1967
- 3) 北村惣一郎他：心臓移植医療定着と心不全外科の発展 日医雑誌 121 : 1782-1785, 1999
- 4) Kormos, RL et al : Optimal perioperative immunosuppression in cardiac transplantation using rabbit antithymocyte globulin. Transplantation 49 : 306-311, 1990
- 5) Hardy JDet al : Lung homotransplantation in man. JAMA 186 : 1065-1074, 1963
- 6) Denom F.et al : Ten-month survival after lung homotransplantation in man, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 61 : 835-846, 1971
- 7) Tront Lung Transplant Group : Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. N. Eng. J. Med. 314 : 1140-1145, 1986
- 8) Killey WD et al:Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery 61 : 827-837, 1967
- 9) Lillehei RC et al:Transplantation of stomach, intestine, and pancreau : Experimental and clinical observations. Surgery 62 : 721-741, 1967
- 10) Niese D : A double-blind randomized study of Sandimmun Neoral versus Sandimmun in new renal transplant recipients : Results after 12 months. Transplant Proc. 27 : 1849-1856, 1995