

ネオオーラル内用液

ネオオーラル 10mg, 25mg, 50mg カプセル (アトピー性皮膚炎)に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノバルティス ファーマ株式会社

1.4 特許状況

1 特許状況

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

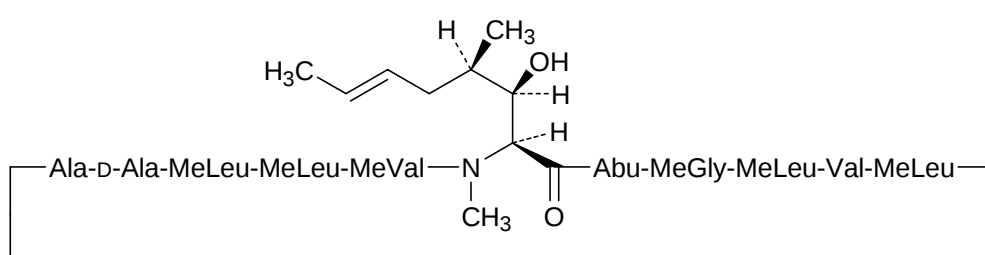
目 次

1	起原又は発見の経緯	3
2	シクロスポリン製剤の承認経過	4
3	アトピー性皮膚炎について	5
3.1	アトピー性皮膚炎の病態と治療の現状について	5
3.1.1	アトピー性皮膚炎の病態.....	5
3.1.2	アトピー性皮膚炎の疫学.....	7
3.1.3	治療の実態と問題点.....	10
3.2	開発の経緯について	15
3.2.1	本剤のアトピー性皮膚炎に対する開発について.....	15
3.2.2	国内試験成績.....	17
3.3	本邦の医療上における本剤の必要性(位置付け).....	32
3.3.1	特徴及び有用性.....	34
4	まとめ	35
5	参考文献	36

1 起原又は発見の経緯

シクロスポリンは、1970 年にサンドファーマ社（スイス・現ノバルティス ファーマ社）によりノルウェーの土壤中に存在する真菌の一種である *Tolypocladium inflatum* Gams の培養液中から抗菌作用を有する代謝物の混合体として抽出された。1972 年には免疫応答を抑制する働きを持つことが発見され、1973 年に単離、精製に成功し、その活性物質は 11 個のアミノ酸からなる環状ポリペプチド（シクロスポリン）であることが明らかになった。

図 1.5.1-1 シクロスポリンの構造式



Abu = (2S)-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

1974 年以降、シクロスポリンの培養、製造が可能になったことから種々の動物実験が実施され、その結果シクロスポリンは皮膚、心臓、腎臓、脾臓、骨髄、小腸及び肺の同種移植時の拒絶反応を抑制し、生着期間を延長させる強力な免疫抑制作用を有することが動物レベルで明らかとなった。また、*in vivo* 及び *in vitro* の実験成績からシクロスポリンはリンパ球に対して選択性があり、特異的かつ可逆的な免疫抑制作用を有することが認められ、1976 年 Borel らが初めてシクロスポリンの薬理学的な効果について発表した[Borel JF, et al 1976]。

その後の詳細な薬理学的研究において、シクロスポリンは主としてヘルパーT リンパ球でのインターロイキン-2 (IL-2) など数種のサイトカインの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とが明らかになった。このサイトカインの産生阻害は、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、活性化を阻害することにより脱リン酸化による転写因子 NFAT(nuclear factor of activated T cell)の細胞質成分の核内移行が阻止されることに起因することが確認されている。また、アトピー性皮膚炎の皮疹では Th1 及び Th2 サイトカインの関与が示唆されており、これらの産生を抑制するシクロスポリンをアトピー性皮膚炎治療へ応用することが期待されていた。

2 シクロスポリン製剤の承認経過

シクロスポリンを有効成分とするサンディミュンは、注射液、内用液及びカプセル剤の 3 剤型が発売されている。注射液については 1982 年 12 月にスイスで、内用液については 1983 年 2 月にイギリスで、カプセル剤については 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た。注射液、内用液及びカプセル剤は、移植及び自己免疫疾患に対して 2004 年 12 月 31 日時点でそれぞれ世界 70 カ国、41 カ国及び 32 カ国で承認されている。日本におけるシクロスポリン製剤の承認経過を表 1.5.2-1 に示す。1985 年 11 月に注射液及び内用液で腎移植における拒絶反応の抑制及び骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制に対して承認されて以降、現在では移植及び自己免疫疾患領域における免疫抑制療法の中心的な薬剤となっている。

シクロスポリンは脂溶性であり、経口投与時の吸収に消化管内の胆汁酸分泌量や食事の影響を受けやすいことが以前から知られていたことから、これらの問題を改善するために AUC と血中トラフ値との相関性の向上、Therapeutic Drug Monitoring (TDM)における精度の確保を目的にマイクロエマルジョンによる改良製剤であるネオーラル（以下、本剤）が開発された。ネオーラル内用液は 1993 年 2 月にドイツで、またネオーラルカプセルは 1993 年 7 月にコロンビアで最初に承認された。ネオーラル内用液、カプセル剤は、2004 年 12 月 31 日時点でそれぞれ世界 93 カ国、98 カ国で承認され、サンディミュンの内服製剤に代わる薬剤として現在臨床の場で広く使用されている。日本においては内用液、カプセル剤共に 2000 年 3 月に承認されており、既に腎移植、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、関節症性乾癬、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)に対する適応について承認されており、海外同様、広い領域において使用されている。

また、シクロスポリンを主成分とする点眼剤の春季カタルに対する適応については、参天製薬株式会社が、2005 年 10 月 11 日に承認を取得した。

なお、20 年 月に 全身型重症筋無力症の追加適応のための承認事項一部変更承認を申請し、全身型重症筋無力症については、2006 年 6 月 15 日に承認を取得した。

表 1.5.2-1 シクロスポリン製剤の承認経過

承認年月	承認品目名	申請区分	取得効能
1985 年 11 月	サンディミュン®注射液, 内用液	医療用医薬品(1)	腎移植, 骨髄移植
1987 年 6 月	サンディミュン®内用液	医療用医薬品(4)	ベーチェット病
1990 年 6 月	サンディミュン®カプセル 25mg, 50mg	医療用医薬品(5)	腎移植, 骨髄移植, ベーチェット病
1991 年 12 月	サンディミュン®注射液, 内用液, カプセル 25mg, 50mg	医療用医薬品(4)	肝移植
1992 年 10 月	サンディミュン®内用液, カプセル 25mg, 50mg	医療用医薬品(4)	乾癬
1995 年 9 月	サンディミュン®内用液, カプセル 25mg, 50mg	医療用医薬品(4)	再生不良性貧血
1996 年 1 月	サンディミュン®内用液, カプセル 25mg, 50mg	医療用医薬品(4)	ネフローゼ症候群
2000 年 3 月	ネオーラル®内用液, 10mg, 25mg, 50mg カプセル	医療用医薬品(7)	腎移植, 骨髄移植, 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
2001 年 6 月	サンディミュン®注射液, 内用液, カプセル 25mg, 50mg, ネオーラル®内用液, 10mg, 25mg, 50mg カプセル	医療用医薬品(4)	心移植
2003 年 1 月	サンディミュン®注射液, 内用液, カプセル 25mg, 50mg, ネオーラル®内用液, 10mg, 25mg, 50mg カプセル	医療用医薬品(4)	肺移植
2005 年 1 月	サンディミュン®注射液, 内用液, カプセル 25mg, 50mg, ネオーラル®内用液, 10mg, 25mg, 50mg カプセル	医療用医薬品(4)	脾移植
2005 年 10 月	パピロックミニ点眼液 0.1%	医療用医薬品(3)	春季カタル
2006 年 6 月	ネオーラル®内用液, 10mg, 25mg, 50mg カプセル	医療用医薬品(4)	全身型重症筋無力症

3 アトピー性皮膚炎について

3.1 アトピー性皮膚炎の病態と治療の現状について

3.1.1 アトピー性皮膚炎の病態

アトピー性皮膚炎は、そう痒のある湿疹を主病変とし、増悪・寛解を繰り返す慢性の炎症性皮膚疾患である。本疾患は、表皮、特に角質層の異常に起因する皮膚の乾燥とバリア機能異常を伴い、多彩な非特異的刺激反応及び特異的アレルギー反応が関与して生じることが知られている。

一般に、本疾患は乳幼児期に初発し、様々な臨床像をとって変化するものの、患者の多くは通常思春期までに治癒するといわれている。しかしながら、成人になっても持続するもの、あるいは

は成人期になって初発するものもある[荻野 1987] [檜垣 1995]。成人では、紅斑、丘疹、びらん、浸潤等の強い炎症を伴う皮疹が慢性の経過をたどりながら重症化することが知られている。成人患者での皮疹の好発部位は顔面、頸部、胸及び背等の上半身が多く、小児患者に比べて乾燥肌、苔癬化局面がより顕著であることが特徴としてあげられる。重症患者ではさらに皮疹が広範囲に及び、顕著な苔癬化病変、顔面の難治性紅斑、結節性痒疹のほか、頸部の色素沈着、軀幹・四肢の浮腫性紅斑も高頻度に認められる。さらに急性増悪時には全身に皮疹が波及し、ときに紅皮症化することもある。

アトピー性皮膚炎の臨床像の特徴として、ほとんどの患者が皮疹にそう痒を伴うことがあげられる。そう痒が強い場合には搔破により出血や表皮剥離に至ることがある。また、そう痒による搔破が皮疹悪化を誘発し、皮疹悪化に伴いさらにそう痒が強まる、という悪循環を生じるため、そう痒自体が皮疹改善の障害となることが知られている[川島, 他 2000]。

アトピー性皮膚炎患者は易感染性であることが知られている。これは皮疹に伴い皮膚バリア機能に異常を来すこと及び搔破による角質層の破壊により細菌・ウイルス等が経皮的に侵入しやすい状態となるためであるとされ、代表的なものには伝染性膿痂疹、カポジ水痘様発疹、伝染性軟属腫等がある[古賀 1997]。

アトピー性皮膚炎の合併症として白内障、網膜剥離、網膜裂孔等の眼症状や睡眠障害が知られている。眼症状は、顔面に対する強い痒みのために眼を強くこする、あるいは叩く等の外的刺激が原因であるとされる[日本皮膚科学会 1994] [西岡 1995] [島田 1995]。睡眠障害は、夜間のそう痒に伴うもので、アトピー性皮膚炎の重症度に相関して搔破量が増えることが知られている。日本皮膚科学会大阪地方会が 1994 年に行った調査では、重症患者のうち約 7 割の患者が痒みによる睡眠障害を経験していると報告している[日本皮膚科学会大阪地方会 1996]。

このように、アトピー性皮膚炎は様々な症状や合併症を伴い、患者の社会生活に多大な影響を及ぼす。アトピー性皮膚炎の重症化や合併症のため、時に入院を余儀なくされたり、また、症状が改善せずに治療が長期化することへの不安や特有な容貌への精神的ストレスが原因となって、ひきこもりや休学、欠勤するなど、患者の社会生活への影響は深刻である。実際、日本皮膚科学会大阪地方会が 1994 年に行った調査では、重症成人型アトピー性皮膚炎患者 2755 名のうち過去 1 年間にアトピー性皮膚炎の症状のために休学又は欠勤した患者、及び家にひきこもったことのある患者は、いずれも約 3 割にも及び、特に皮疹の面積が広範囲に及ぶ患者においては、その傾向が顕著であったと報告している[日本皮膚科学会大阪地方会 1996]。また、檜垣らは、国内アトピー性皮膚炎患者での検討の結果、アトピー性皮膚炎の重症度と患者の日常生活の質（QoL）に相関がみられたと報告している[Higaki, et al 2004]。

以上のように、出血や表皮剥離に至るような耐え難いそう痒を伴う皮疹及び合併症や特有の容貌に伴う精神的ストレス、休学・欠勤、引きこもり、入院等による社会生活への影響が深刻であり、重症成人型アトピー性皮膚炎患者の QoL 低下の主要因であることは明らかである。

3.1.2 アトピー性皮膚炎の疫学

2002 年に厚生労働省が実施した「平成 14 年患者調査」が、日本におけるアトピー性皮膚炎患者数について全国規模で疫学調査を行った最新のデータである[厚生労働省 2002]。その調査結果によると、表 1.5.3-1 に示すようにアトピー性皮膚炎により医療機関を受療した患者数は約 279,000 人と推計される。

表 1.5.3-1 アトピー性皮膚炎総患者数の推移（厚生労働省患者調査）

調査年	1987	1990	1993	1996	1999	2002
総患者数（千人）	223	235	281	318	399	279
指数 （1987 年を 100 とする）	100	105	126	143	179	125

【source: [厚生労働省 2002]】

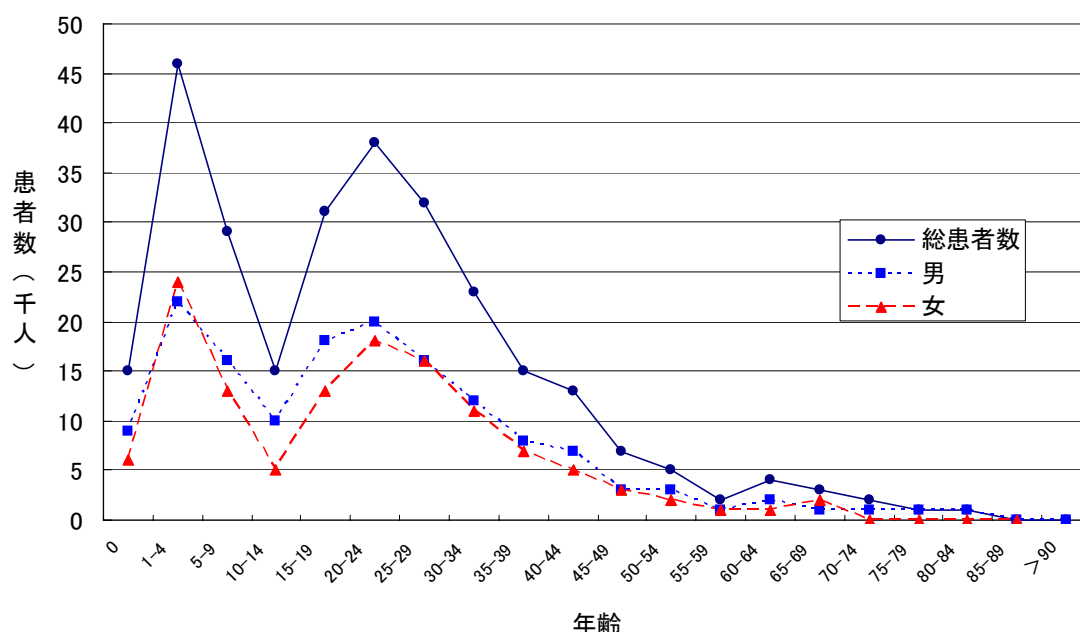
2002 年の年齢別、性別の推計総患者数及び対人口 10 万人あたりの患者数(受療率)を表 1.5.3-2 及び図 1.5.3-1 に示す。性別の内訳は、男性が約 153,000 人(24 人/人口 10 万人)、女性は約 126,000 人(22 人/人口 10 万人)であった。年齢別の患者数分布では、1～4 歳の乳幼児期の患者が最も多く、次いで 15 歳から 30 歳代にかけても患者が多いことが特徴的である。

**表 1.5.3-2 アトピー性皮膚炎の年齢別推計総患者数及び受療率
(2002 年厚生労働省患者調査)**

年齢階級	総数		男		女	
	総患者数 (千人)	受療率 (人口 10 万対)	患者数 (千人)	受療率 (人口 10 万対)	患者数 (千人)	受療率 (人口 10 万対)
0 歳	15	197	9	209	6	183
1 ～ 4 歳	46	105	22	110	24	101
5 ～ 9 歳	29	53	16	58	13	49
10～14 歳	15	20	10	25	5	13
15～19 歳	31	45	18	47	13	43
20～24 歳	38	47	20	41	18	54
25～29 歳	32	31	16	28	16	35
30～34 歳	23	27	12	27	11	28
35～39 歳	15	17	8	17	7	18
40～44 歳	13	12	7	10	5	14
45～49 歳	7	8	3	8	3	7
50～54 歳	5	4	3	5	2	3
55～59 歳	2	4	1	3	1	4
60～64 歳	4	4	2	6	1	3
65～69 歳	3	4	1	4	2	4
70～74 歳	2	3	1	5	0	1
75～79 歳	1	6	1	8	0	5
80～84 歳	1	5	1	14	0	0
85～89 歳	0	5	0	15	0	1
90 歳以上	0	0	0	1	-	-
不 詳	1	-	0	-	0	-
合 計	279	23	153	24	126	22

【source: [\[厚生労働省 2002\]](#)】

図 1.5.3-1 アトピー性皮膚炎の年齢別推計総患者数(2002 年厚生労働省患者調査)



【source: [\[厚生労働省 2002\]](#)】

厚生労働省の患者調査では疾病の重症度調査は行われていないため、「平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究及び平成 9-13 年度厚生科学研究により作成されたアトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002」（以下、厚生労働省ガイドライン 2002）による重症度分類の「重症」（強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 10%以上、30%未満にみられる）から「最重症」（強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上にみられる）に該当する患者数に関しては明らかとなっていない。しかしながら、日本皮膚科学会大阪地方会の調査の結果、「皮疹の面積が体表面積の 50%以上」の患者は 13.0%であったと報告されている[\[日本皮膚科学会大阪地方会 1996\]](#)。さらに、Baron らが日本の皮膚科専門医を通じて 2001 年に実施した患者調査の結果、皮膚科を受診した日本人アトピー性皮膚炎患者のうち重症と診断された患者は 13%と報告しており[\[Baron, et al 2002\]](#)、これは前述の推定値とほぼ一致している。

以上より、2002 年の患者調査におけるアトピー性皮膚炎患者の総数約 279,000 人のうち、成人（15 歳以上）患者は約 177,000 人と推定されているが、このうち 13.0%が「最重症」に該当すると仮定すると、2002 年における「最重症」の成人アトピー性皮膚炎の患者数は最大でも約 23,000 人と推測される。

なお、参考ではあるが「平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究および平成 9-16 年度厚生労働科学研究班 アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2005」（以下、厚生労働省ガイドライン 2005）では大学生のアトピー性皮膚炎有病率は 8.2%，うち「最重症」に該当するのは 1.3%[\[厚生労働科学研究班 2005\]](#)、Furie らは思春期及び成人期のアトピー性皮膚炎患者のうち「最重症」に該当したのは 6%であったと報告している[\[Furie, et al 2003\]](#)。

3.1.3 治療の実態と問題点

3.1.3.1 アトピー性皮膚炎の治療

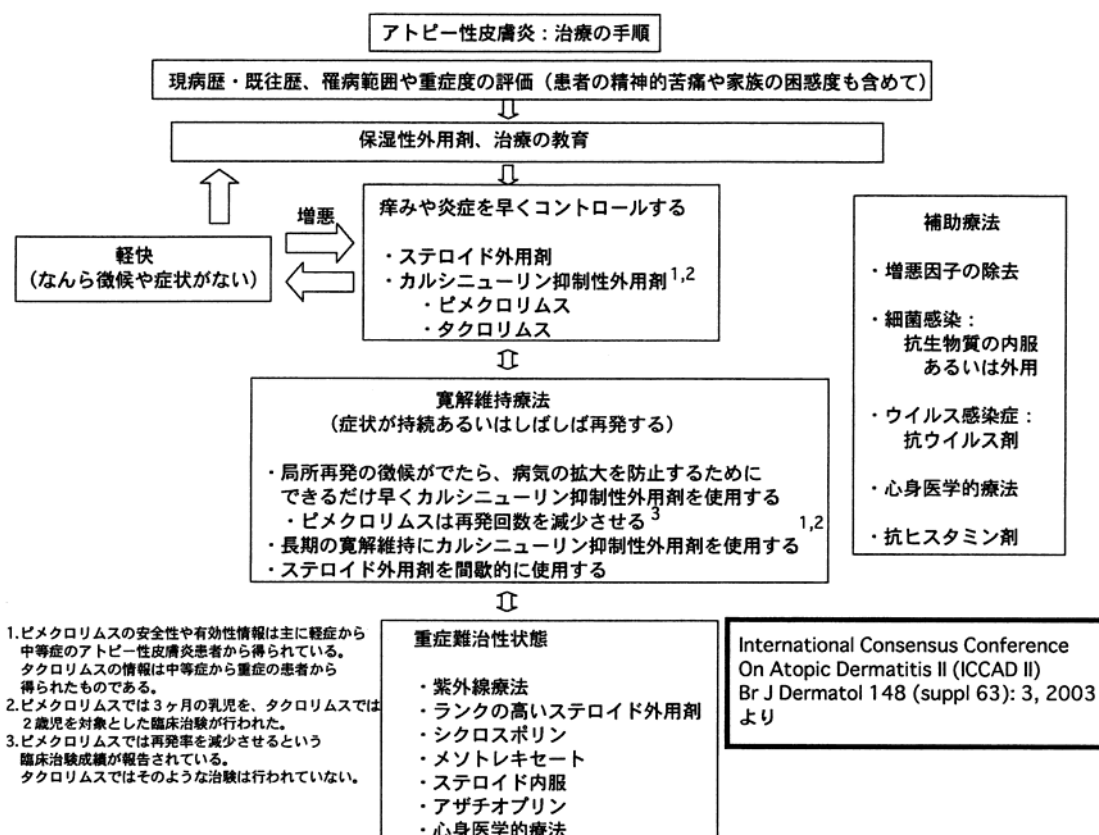
日本及び外国ともに、アトピー性皮膚炎の治療の基本は、原因・悪化因子の検索・対策、スキンケア、薬物療法を適切に組み合わせて行うこととされ、一般には適切な治療により症状がコントロールされた状態が維持されると自然寛解も期待でき、重症の状態が何年も長引くことはほとんどないとされている[Sandström MH, et al 2004]。

図 1.5.3-2 に外国で汎用されている International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD-II) によるアトピー性皮膚炎治療に対する治療手順の概略図を示した[Ellis C, et al 2003]。本手順では、患者の精神的苦痛等を含めて罹病範囲や重症度の評価を行った後、状態にあった治療法を段階的に示している。症状が持続あるいはしばしば再発する状態には、ステロイド外用剤とタクロリムス等のカルシニューリン抑制性外用剤を推奨している。それでも十分な効果が得られず重症難治性状態になった場合は、内服薬であるシクロスポリンの使用をメソトレキセート、アザチオプリン等とともに推奨している。

このように、本剤は「重症難治性状態」の治療薬として位置付けられ、「寛解維持療法（症状が持続あるいはしばしば再発する）」ではコントロールできない場合に用いられる（図 2.5.1-2）。「重症難治性状態」とは、寛解維持療法に用いられる薬剤であるカルシニューリン抑制性外用剤（本邦ではタクロリムス水和物軟膏が該当）とステロイド外用剤によってもコントロールできない状態を意味するが、寛解維持療法を不適と判定するための期間や基準は示されていない。

なお、ICCAD-II においては「患者の精神的苦痛や家族への困惑度も含めて」重症度を評価すべきと記載されており、画一的な重症度判定が難しいことを示している[中川秀己 (2005)]。

図 1.5.3-2 ICCAD-II のアトピー性皮膚炎治療ガイドライン



【日本語訳 source : [古江 2004]】

一方、日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2004 改訂版（以下、日皮会ガイドライン）では、その治療目標として「日常生活に支障がなく薬物療法もあまり必要としない」、もしくは「軽度の症状は持続するものの急速に悪化することはまれで、悪化しても遷延することはない」と記載されている[日本皮膚科学会 2004]。

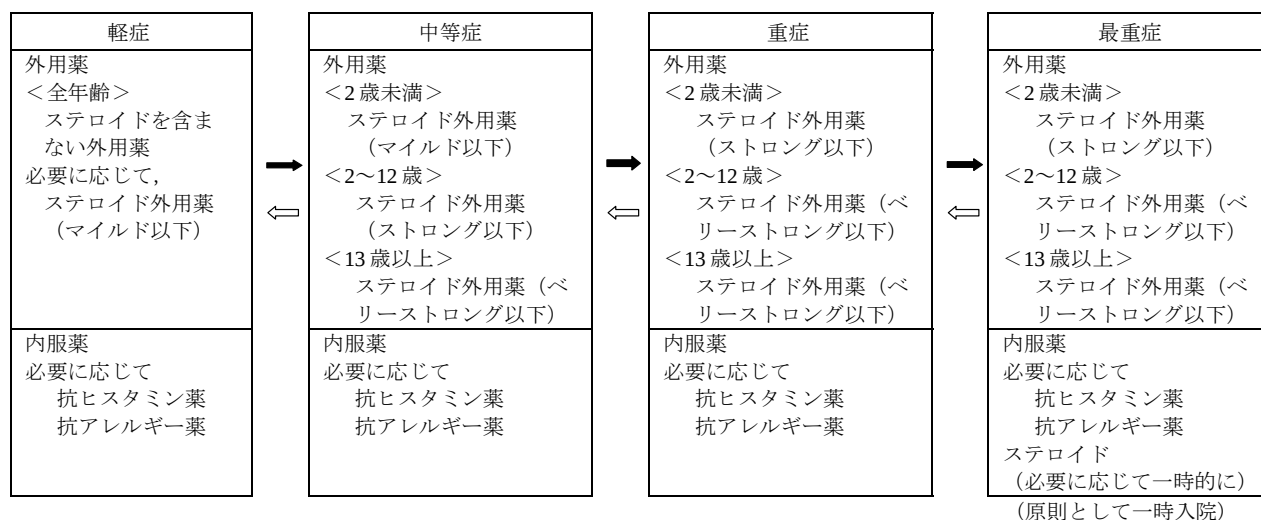
現時点では、アトピー性皮膚炎そのものを完治する治療法はないため、対症療法が主体である。薬物療法については、厚生労働省ガイドライン 2002 に重症度別（軽症、中等症、重症、最重症）、年齢別（2 歳未満、2～12 歳、13 歳以上）の基本例が示されている。厚生労働省ガイドライン 2002 における重症度分類、並びに用いられるステロイド外用剤のランク及び代表的な薬剤名一覧と薬物治療の基本例を図 1.5.3-3 に示した [厚生科学研究班 2002]。厚生労働省ガイドライン 2002 では、成人の重症アトピー性皮膚炎患者に対しては、ベリーストロング以下のステロイド外用剤が第 1 選択薬とされ、最重症まで悪化した患者に対しては、原則として一時入院して管理の上、必要に応じて一時的なステロイド経口剤投与を推奨している。また、日皮会ガイドラインでは個々の皮疹の重症度に応じた外用療法の選択が示されており、強い浮腫、浸潤、紅斑を伴

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

う苔癬化病変又は痒疹結節等の重症化した一部の皮疹部位に限定してストロンゲストクラスのステロイド外用剤を使用することもあるとされている。

なお、1999 年に日本で上市されたタクロリムス水和物軟膏は、厚生労働省ガイドライン 2005 の中で「ステロイド外用薬等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど、本剤による治療がより適切と考えられる場合に限り使用する」と定義されている[\[厚生労働科学研究班 2005\]](#)。一方、日皮会ガイドラインでは「ステロイド外用剤とは作用機序の異なる外用剤」と位置付けられている[\[日本皮膚科学会 2004\]](#)。

図 1.5.3-3 アトピー性皮膚炎に対する薬物療法（厚生労働省ガイドライン 2002）



【図は厚生労働省ガイドラインホームページ <http://www.kyudai-derm.org/atopy/yakubutu.html> より転載】

注 1) 重症度の定義

軽症：面積に関わらず、軽度の皮疹のみみられる。

中等症：強い炎症を伴う皮疹（紅斑，丘疹，びらん，浸潤，苔癬化などを伴う病変）が体表面積の 10%未満にみられる。

重症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 10%以上，30%未満にみられる。

最重症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上にみられる。

注 2) 外用ステロイドのランク及び代表的な薬剤

I 群（ストロングゲスト）：プロピオン酸クロベタゾール，酢酸ジフロラゾン等

II 群（ベリーストロング）：酪酸プロピオン酸ベタメタゾン，フランカルボン酸モメタゾン等

III 群（ストロング）：プロピオン酸デキサメタゾン，プロピオン酸デプロドン等

IV 群（マイルド）：吉草酸酢酸プレドニゾロン，トリアムシノロンアセトニド等

V 群（ウィーク）：プレドニゾロン，酢酸ヒドロコルチゾン等

3.1.3.2 既存アトピー性皮膚炎治療薬の特徴及び問題点

1) ステロイド外用剤

図 1.5.3-3 に示した治療ガイドラインでは，中等症以上での第 1 選択薬はステロイド外用剤であることが明確にされ，症状の重症度別にその強さを変えることとされている。

しかしながら，成人のアトピー性皮膚炎は，皮疹が広範に及ぶとともにステロイド外用剤でも改善しない難治症状がみられるため最重症に陥りやすく，紅皮症化する患者も存在する。苔癬化病変や結節性痒疹など炎症が強い皮疹の場合には，強いクラスのステロイド外用剤でも症状を改善することが困難であることが少なくない。さらに，成人のアトピー性皮膚炎の特徴的な症状である顔面の紅斑もステロイド外用剤での治療に抵抗する場合が多く，顔面の難治性皮疹を有する患者は痒みのため顔面を叩いたり，目を強く擦るために白内障・網膜剥離などの重篤な合併症の発現・悪化をきたすことがあり，治療に注意を要する。また，ステロイド外用剤の II 群（ベリー

ストロング) や III 群 (ストロング) のものを 1 日 10 g 以上塗布した場合、血清総コレステロールの上昇、ナトリウムの蓄積、満月様顔貌、機能性の不正性器出血などの経皮吸収による全身的な副作用が生じ得るとされるため[Betamethazone Dipropionate 外用剤の全身的影響研究班 1982], 大量のステロイド外用剤を塗布することは安全性上の理由から好ましくない。さらに、これら外用剤を毎日、1 日 2 回広範囲に塗布することは、患者のコンプライアンスの観点から非常に困難であると考えられている[Ohya, et al 2001][竹原 2001]。

2) ステロイド経口剤

最重症まで悪化した患者に対して、図 1.5.3-3 に示した治療ガイドラインでは、原則として一時入院して管理し、ステロイド外用剤又は必要に応じ一時的にステロイド経口剤を投与としている。

ステロイド経口剤によるアトピー性皮膚炎に対する臨床効果は、明白ではあるものの用量反応や他剤比較等の臨床的エビデンスは乏しく、ステロイド経口剤をどのような患者に、どのように使用すべきかを明確に示すことはできない。実際の医療現場において、医師は自らの経験に基づき、ステロイド経口剤を様々な用量にて使用していると思われるが、アトピー性皮膚炎に対してステロイド経口剤を使用しないとする意見もある[伊藤泰介ら (2006)]。

ステロイド経口剤は、消化性潰瘍の患者や精神病の患者等には禁忌で、投与しないこととされており、糖尿病の患者、骨粗鬆症の患者、甲状腺機能低下のある患者等には慎重に投与することとされている。また、アトピー性皮膚炎治療として高いランクのステロイド外用剤を多量又は長期的に使用したために、全身性の副作用が生じている患者では、副作用の増悪が予想されることから使用できない。また、副腎機能抑制などの全身的副作用が懸念されるため原則 2~3 週間の短期投与に限定されていることや投与中止後のリバウンド現象の問題があることより、一時的に限定された治療法である[藤井, 他 1999]。

3) タクロリムス水和物軟膏

タクロリムス水和物軟膏は顔面・頸部等の一部に限られた部位では第 1 選択薬として使用されることもある。しかしながら、厚生労働省ガイドラインの(最新の)改訂版である「平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究及び平成 9-16 年度厚生労働科学研究アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2005」では「ステロイド外用薬等の既存療法で効果不十分または副作用によりこれらの投与ができない」場合に限り使用可能であるが、潰瘍及び明らかに局面を形成しているびらんに対しては、過剰吸収及び刺激性の観点から禁忌と規定されている[厚生労働科学研究班 2005]。さらに、過剰吸収による血中濃度の上昇を回避するため、使用量は 1 回 5 g までに限定されている[FK506 軟膏研究会 2003][中川 2003]。

4) 抗アレルギー剤及び抗ヒスタミン剤

抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤はアトピー性皮膚炎の重症度に関わらず、必要に応じて使用されているが、これらはアトピー性皮膚炎の炎症を直接抑制するものでなく、あくまで痒みに対する補助療法として位置付けられている[厚生科学研究班 2002]。

以上、日本におけるアトピー性皮膚炎に対する既存の治療法は、外国に比べて治療の選択肢が限られており、特に外用剤だけでは症状コントロールが困難な重症成人型アトピー性皮膚炎患者に対しては治療の目標を達成する上で十分とはいえない状況にある。

臨床現場では、患者の日常生活に支障がなく症状の悪化を遷延させないために、速やかな改善を示す新たな薬剤の開発が望まれている。本剤は、重症成人型アトピー性皮膚炎患者の高度かつ広範囲な皮疹を改善し、他の既存治療により症状コントロール可能な状態に移行させると期待される。

3.2 開発の経緯について

3.2.1 本剤のアトピー性皮膚炎に対する開発について

本剤のアトピー性皮膚炎を対象とした薬理試験は、19[]年から海外で開始された。

アトピー性皮膚炎の治療には、ステロイド外用剤が主に使用されており効果も認められているが、これらステロイド外用療法等の既存治療に対して抵抗性を示す患者やステロイド外用剤の長期連用のために副作用が発現する患者にとっては新たな治療法が望まれていた。海外では、19[]年より重症成人型アトピー性皮膚炎患者を対象にした治療の試みが開始され、86名の二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験への参加者を含む200名以上の患者にシクロスポリンが投与され、2ヵ月までの短期治療の有効性と安全性が確認されたことが報告された[Camp RDR, et al 1993]。その後も一般臨床試験及び長期投与試験等が実施され、本剤のアトピー性皮膚炎に対する有用性が確認されている。

シクロスポリンは、アトピー性皮膚炎の皮膚組織における炎症反応を速やかに抑制することにより皮疹を改善すると考えられている[2.4]。また、IL-2等の痒みに関するサイトカインの遊離を強く抑制することにより、そう痒を抑制すると考えられている[Wahlgren, et al 1990]。

本剤のアトピー性皮膚炎に対する臨床効果が海外における臨床試験成績によって示され、既に多くの国において承認されていること、また、本邦においてもアトピー性皮膚炎治療に対する免疫学的アプローチの必要性が期待されていたことから、本邦でもアトピー性皮膚炎についての開発に着手した。

本邦における臨床試験については、1997年4月より本剤の有効性、安全性の検討及び開始用量の検索を目的として用量設定試験を実施した。試験終了後、その後の開発及び申請データパッケージについて20[]年[]月[]日に治験相談（[]相談 医機治発第122号）を実施し、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、「医薬品機構」という）の助言を踏まえてプ

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ラセボ対照比較試験及び長期試験の治験実施計画書を作成して、2001年3月に試験を開始した。また、本邦における非臨床試験としては、アトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Nga マウス）を用いた効力を裏付ける薬理試験を2001年12月より実施した。さらに2002年12月に[redacted]相談を実施した。開発の経緯図は、図 1.5.3-4 に示すとおりである。

図 1.5.3-4 開発の経緯図

試験項目 (投与期間)	[redacted]
非臨床試験 効力を裏付ける試験	
臨床試験 用量設定試験 (4w) (226 試験)	
第Ⅲ相 プラセボ対照比較 試験(8w) (1301 試験)	
長期試験(52w) (1302 試験)	
第Ⅲ相 プラセボ対照比較 試験 (8w) (1303 試験)	
長期試験 (52w) (1304 試験)	
治験相談	

3.2.1.1 経口剤による開発について

アトピー性皮膚炎のような皮膚疾患に対する治療薬を開発する場合は、効果的に患部に薬剤を供給するとともに全身性の副作用を避けるため、まず局所適用の[redacted]での開発が考えられる。特にシクロスポリンでは重篤な副作用の発現が予測されることから、当初[redacted]において[redacted]の開発を試みた。しかし、シクロスポリンの1%及び2%濃度の[redacted]剤並びに0.1%濃度の[redacted]剤を用い、[redacted]及び[redacted]に対する臨床試験（パイロット試験）を行ったが、いずれの製剤においてもこれらの[redacted]皮膚疾患に対して十分な臨床効果が得られなかったため[redacted]の

開発を断念した。効果が得られなかった理由はシクロスポリンがと考えられた。

その後、海外においては経口剤によりアトピー性皮膚炎を対象とした開発を行い、1991年にブルガリアにおいて最初にサンディミュンのアトピー性皮膚炎に対する適応が承認された。

このため、日本においてもアトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン経口剤の必要性について検討を行った結果、

既に外国においては最高用量 5 mg/kg/日までの有効性及び安全性を実証しアトピー性皮膚炎に対する承認（1991年、サンディミュンでブルガリアにおいて最初に承認）を取得していたこと、さらには本邦においてはサンディミュン内用液及びカプセル剤の乾癬に対する適応が 1992 年に承認されており皮膚科領域での使用実績があることなどから、日本でのシクロスポリン経口剤のアトピー性皮膚炎に対する開発を決定した。

なお、現在日本の市場にはシクロスポリン製剤としてサンディミュン内用液及びカプセル剤も存在するが、本剤についてのみ適応拡大を行うこととした。この理由としては、本剤はためである。

3.2.2 国内試験成績

3.2.2.1 非臨床試験成績

国内において 20 年 月から効力を裏付ける試験を実施した。

アトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Nga マウス）に本剤 5, 10, 20 mg/kg の用量を 1 日 1 回、6 週間経口投与した。本剤 10 mg/kg 及び 20 mg/kg 投与群で皮膚炎スコアの有意な低値及びそう痒行動回数の低値傾向が示された。病理組織学的検査では、対照群と比較して、表皮の糜爛・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

3.2.2.2 臨床試験成績

1997 年 4 月より用量設定試験（226 試験）、20 年 月よりプラセボ対照比較試験（1301 試験）及び長期試験（1302 試験）を実施したが、1301 試験及び 1302 試験において GCP 不遵守が認められたことから、厚生労働省医薬食品局審査管理課と協議の上、これら 2 試験の再試験として 2004 年 3 月からプラセボ対照比較試験（1303 試験）及び長期試験（1304 試験）を実施した。1301 試験及び 1302 試験については、本申請における本剤の有効性及び安全性の評価には使用せず、試験を実施したことの参考情報として、CTD 5.3.5.4「その他の臨床試験報告書」に治験総括報告書を添付した。

1) 用量設定試験（国内 226 試験）

用量設定試験（226 試験）では、従来の治療法に対し抵抗性の重症成人型アトピー性皮膚炎患者 106 名を対象として、本剤 1 日 1, 3, 及び 5 mg/kg を 4 週間投与したときの有効性、安全性及び初期有効投与量が無作為化、非盲検、並行群間比較で検討した。

本試験では 106 名が無作為化され、治験薬が投与された 105 名中、治験実施計画書を遵守し有効性データのある 93 名（1, 3, 5 mg/kg/日群それぞれ 28 名, 33 名, 32 名）を有効性主解析対象とした。

有効性評価項目である最終重症度スコア変化率及び最終罹病範囲スコア変化率は、いずれも用量の増加とともに改善した（表 1.5.3-3）。その用量反応パターンは、1, 3, 及び 5 mg/kg/日で直線的であり、3 mg/kg/日群に比して 5 mg/kg/日群でより高い改善が得られた[表 2.7.3.3-5][表 2.7.3.3-10]。一方で、1 mg/kg/日群は投与開始時の用量として効果が不十分と考えられた。

有効性主解析対象集団における投与群別の重症度スコア変化率の推移では 3mg/kg/日の投与 4 週後の変化率が、5mg/kg/日の投与 1 週後の変化率とほぼ同様であり、5mg/kg/日投与ではより速やかな改善が得られた。[表 2.7.3.3-6]

表 1.5.3-3 最終重症度スコア変化率及び最終罹病範囲スコア変化率（226 試験）

	1 mg/kg/日群 (n=28)	3 mg/kg/日群 (n=33)	5 mg/kg/日群 (n=32)
最終重症度スコア変化率	-21.4±6.44%	-40.2±5.29%	-66.7±3.02%
最終罹病範囲スコア変化率	-10.4±3.75%	-26.1±4.59%	-39.4±4.89%

【source: 表 2.7.3.3-5, 表 2.7.3.3-10】

平均値±標準誤差

226 試験での有害事象発現率は、全体で 76.2%（80/105 名）、投与群別では 1 mg/kg/日群 70.6%（24/34 名）、3 mg/kg/日群 67.6%（25/37 名）、5 mg/kg/日群 91.2%（31/34 名）であり、1 及び 3 mg/kg/日群に比べ 5 mg/kg/日群での発現率が高かった。

SOC 別の有害事象の一覧を[表 2.7.4.2-2]に示した。主な有害事象（いずれかの群で、SOC が 10%以上）は、臨床検査（1 mg/kg/日群：67.6%，3 mg/kg/日群：54.1%，5 mg/kg/日群：79.4%，以下同順）、感染症及び寄生虫症（14.7%，21.6%，20.6%）、胃腸障害（0%，13.5%，26.5%）、全身障害及び投与局所様態（5.9%，10.8%，8.8%）、神経系障害（0%，10.8%，20.6%）であった。

PT 別でいずれかの群で 10%以上の被験者に認められた有害事象の一覧を表 1.5.3-4 に示した。臨床検査に関する有害事象（血中マグネシウム減少、血中コレステロール増加）、悪心及び頭痛の発現率は 1 及び 3 mg/kg/日群に比べ 5 mg/kg/日群で高かった。また、高度の有害事象は、5 mg/kg/日群でのみ 5.9%（2/34 名）に認められた[表 2.7.4.2-11]。

表 1.5.3-4 主な有害事象一覧（226 試験）

SOC	PT	1 mg/kg/日		3 mg/kg/日		5 mg/kg/日	
		n=34		n=37		n=34	
		n	%	n	%	n	%
合計		24	70.6	25	67.6	31	91.2
臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加	12	35.3	7	18.9	1	2.9
	血中トリグリセリド増加	8	23.5	7	18.9	13	38.2
	白血球数増加	5	14.7	6	16.2	3	8.8
	血中マグネシウム減少	1	2.9	3	8.1	7	20.6
	好酸球数増加	7	20.6	3	8.1	2	5.9
	血中尿酸増加	3	8.8	2	5.4	4	11.8
	血中コレステロール増加	0	0.0	1	2.7	4	11.8
	血中尿素増加	0	0.0	0	0.0	4	11.8
胃腸障害	悪心	0	0.0	2	5.4	4	11.8
全身障害および投与局所様態	発熱	2	5.9	4	10.8	2	5.9
神経系障害	頭痛	0	0.0	2	5.4	6	17.6

【Source：表 2.7.4.2-5】

注 1：同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合、1 例としてカウントした。

注 2：いずれか一方の群で 10%以上の被験者に発現した有害事象を抽出した。

重篤な有害事象については、1 名が、本剤投与開始日に感染を発現、またこれに伴う下痢、リンパ節腫脹、発熱及び頭痛により入院した。感染については治験担当医師により「感染症の潜伏期間中に本剤の投与が開始されたために症状の発現を早め、その重篤度に影響を与えた可能性は否定できない」とコメントされ、本剤との関連が疑われると判断された。転帰については、本剤の投与中止及び薬物治療により回復した[2.7.4.2.2.1]。

自己免疫疾患におけるシクロスポリン腎障害の危険因子のひとつとして、シクロスポリン血中トラフ値の上昇が挙げられ、一般にシクロスポリンの血中トラフ値は 200ng/mL 以下とすることが勧められている[両角, 他 1997]。

226 試験においては、血中トラフ値が 200 ng/mL を超え、担当医師が必要と判断した場合には、投与中止することと規定した。血中トラフ値が 200ng/mL 以上の値を示した被験者は薬物動態評価対象例中、1 mg/kg/日群ではなく、3 mg/kg/日群で 30 名中 1 名、5 mg/kg/日群で 24 名中 6 名であり、5 mg/kg/日群の 1 名は規定により投与を中止した。投与期間中、いずれの群でも血中トラフ値に大きな変動はみられなかった[2.7.2.2.1]。また、各用量群で比較した場合、血中トラフ値は、用量の増加に伴って上昇し、投与量で補正した血中トラフ値は 3 mg/kg/日群と 5 mg/kg/日群ではほぼ同様であった。血圧、臨床検査値と血中トラフ値との関連を検討したが、今回検討した用

量及び試験条件の範囲内では血圧・臨床検査値に対する血中トラフ値の影響はみられなかった[2.7.4.4.2.2][2.7.4.4.2.3]。

以上、アトピー性皮膚炎患者に対する本剤開始用量として 1 mg/kg/日に比して 3 及び 5 mg/kg/日が有効であることが示されたこと、及び安全性に関して 1 及び 3 mg/kg/日群に対し 5 mg/kg/日群で腎機能に関連する臨床検査値異常変動の頻度が高かったことを勘案し、本剤の投与開始時の用量として 1 日 3 mg/kg が妥当であると判断した。

2) [REDACTED] 相談

226 試験の結果を受けて、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に治験相談を行い、[REDACTED]及び[REDACTED]に関連する主な助言として、医薬品機構より下記の助言を得た[1.13-5]。

1) [REDACTED]

2) [REDACTED]

3) [REDACTED]

以上の医薬品機構からの助言に加えて、外国における承認状況、本剤の薬効薬理並びに臨床的位置付けから判断し、強い炎症を伴う皮疹を中心に広範な皮疹を認め、全身的な改善を必要とする成人のアトピー性皮膚炎患者を対象に、第 III 相試験として、プラセボ対照比較試験（1303 試験）及び長期試験（1304 試験）を実施した。

3) プラセボ対照比較試験（国内 1303 試験）

重症成人型アトピー性皮膚炎患者を対象として、プラセボを対照とした二重盲検比較試験（1303 試験）を実施した。開始用量を 3 mg/kg/日、1 日 2 回朝・夕食後とし、投与開始後 2 週以降は 2～5 mg/kg/日の範囲で用量を調節しながら 8 週間投与した。

1303 試験では 90 名が無作為化され、治験薬を投与された 89 名が FAS 解析対象とした。FAS 解析対象の内訳は、ネオーラル群 44 名（男性 34 名、女性 10 名）、プラセボ群が 45 名（男性 36 名、女性 9 名）であった。ネオーラル群とプラセボ群の被験者背景に不均衡はみられなかった[表 2.7.3.3-1]。

最終重症度スコア変化率は、ネオーラル群及びプラセボ群でそれぞれ $-63.0 \pm 3.43\%$ （平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様）及び $-32.6 \pm 4.18\%$ （表 1.5.3-5）、最終罹病範囲スコア変化率はそれぞれ $-41.4 \pm 4.08\%$ 、 $-19.5 \pm 3.71\%$ であり（表 1.5.3-6）、最終重症度スコア変化率、最終罹病範囲スコア変化率のいずれもネオーラル群ではプラセボ群に比べ有意に大きかった（対応のない t 検定：いずれも $p < 0.001$ ）。また、実薬群では投与 2 週後より重症度スコア及び罹病範囲スコアの改善がみられた。

以上より、本剤はアトピー性皮膚炎の皮疹の改善に有効であることが示された。

**表 1.5.3-5 最終重症度スコア変化率の記述統計量と群間比較 (FAS, LOCF)
(1303 試験)**

		ネオオーラル群 (n=44)	プラセボ群 (n=45)
最終重症度スコア変化率 (%)	平均値±標準誤差	-63.0±3.43	-32.6±4.18
	(95%信頼区間)	(-69.9 ~ -56.1)	(-41.1 ~ -24.2)
変化率の群間差 (%)	平均値	-30.3	—
(ネオオーラル群-プラセボ群)	(95%信頼区間)	(-41.1 ~ -19.6)	—
対応のない t 検定		t = -5.60, p<0.001	—

【Source : 表 2.7.3.3-3】

**表 1.5.3-6 最終罹病範囲スコア変化率の記述統計量と群間比較 (FAS, LOCF)
(1303 試験)**

		ネオオーラル群 (n=44)	プラセボ群 (n=45)
最終罹病範囲スコア変化率 (%)	平均値±標準誤差	-41.4±4.08	-19.5±3.71
	(95%信頼区間)	(-49.6 ~ -33.1)	(-27.0 ~ -12.1)
変化率の群間差 (%)	平均値	-21.8	—
(ネオオーラル群-プラセボ群)	(95%信頼区間)	(-32.8 ~ -10.9)	—
対応のない t 検定		t = -3.96, p<0.001	—

【Source : 表 2.7.3.3-8】

安全性については、1303 試験のネオオーラル群及びプラセボ群の有害事象発現率は、それぞれ 75.0% (33/44 名) , 73.3% (33/45 名) であり、発現率は同程度であった。

なお、SOC 別有害事象の一覧は[表 2.7.4.2-1]に示した。本剤投与群の患者に認められた主な有害事象 (SOC で 10%以上) は、臨床検査 56.8% (プラセボ群 62.2%) , 感染症及び寄生虫症 25.0% (プラセボ群 37.8%) , 胃腸障害 15.9% (プラセボ群 6.7%) , 神経系障害 11.4% (プラセボ群 8.9%) であり、その内容についてネオオーラル群とプラセボ群との間に違いはみられなかった。

PT 別でいずれかの群の 10%以上の被験者に認められた有害事象の一覧を表 1.5.3-7 に示した。ネオオーラル群は、血中ビリルビン増加、血中コレステロール増加、血中リン増加及び毛包炎の発現率がプラセボ群と比較して高かったが、これらの事象はいずれも軽度又は中等度であった。その他の有害事象の内容、発現率、程度の分布等については両群間に大きな違いはみられず、高度の有害事象は両群ともに認められなかった[表 2.7.4.8-18][表 2.7.4.8-38]。

表 1.5.3-7 主な有害事象一覧（1303 試験）

SOC	PT	ネオーラル群		プラセボ群	
		n=44		n=45	
		n	%	n	%
合計		33	75.0	33	73.3
臨床検査	血中ビリルビン増加	8	18.2	2	4.4
	血中トリグリセリド増加	7	15.9	6	13.3
	血中コレステロール増加	5	11.4	1	2.2
	白血球数増加	5	11.4	3	6.7
	血中リン増加	5	11.4	1	2.2
	単球数増加	4	9.1	9	20.0
	好酸球数増加	2	4.5	6	13.3
感染症および寄生虫症	毛包炎	7	15.9	4	8.9
	鼻咽頭炎	2	4.5	9	20.0

【Source : 表 2.7.4.2-4】

注 1 : 同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合、1 例としてカウントした。

注 2 : いずれか一方の群で 10%以上の被験者に発現した有害事象を抽出した。

本試験期間中に重篤な有害事象の発現はなかったが、1 名で最終観察の 13 日後に伝染性膿痂疹及び多形紅斑の発現が認められた。本事象については治験責任医師により「治験薬による免疫抑制状態が原因と考えられる」とコメントされ、本剤との関連が疑われると判断されたが、本事象に対し医学専門家からは、「当該事象と治験薬投与に関連があったとは考えづらい」とのコメントを得ている。当該被験者は開鍵後ネオーラル群であることが判明し、治験終了時の本剤投与量は 3.08 mg/kg/日であった。

1303 試験では、血中トラフ値が 200 ng/mL 以上の値を示した被験者は 4 名であった。このうち、2 名は開始用量を投与継続中に、残る 2 名は増量後に 200 ng/mL 以上の値を示した。血中トラフ値が 200 ng/mL 以上の時期で認められた有害事象は、血中ビリルビン増加、血中尿素増加等であり、血中トラフ値が 200 ng/mL 以上の時期で特異的にみられた事象はなかった。また血中トラフ値が 200 ng/mL 以上であった場合には用量減量を可能と規定したところ、4 名中 1 名で減量され、減量後に血中トラフ値は 200 ng/mL 未満となり、有害事象も消失した。その他の被験者に対しては特に有害事象に対する処置は行われず、血中トラフ値も継続して高値を示していたが、症状が増悪することなく消失した。また、1 名では投与期間中に継続して高値を示していたが、有害事象は認められなかった[2.7.4.4.2.1]。

4) 長期試験（国内 1304 試験）

1304 試験では重症成人型アトピー性皮膚炎患者 56 名に対し、本剤 3 mg/kg（2～5 mg/kg）を 1 日 2 回経口投与する治療期（12 週間以内）と 2 週間以上の休薬期を交互に 52 週間繰り返し、初回治療及び皮疹再燃時の再治療期における安全性及び有効性を、多施設共同、非対照、非盲検で検討した。

本試験に組み入れられた全 56 名が治験薬の投与を受け、有効性解析対象は治療期 1 回目 56 名、治療期 2 回目 49 名、治療期 3 回目 37 名、治療期 4 回目 27 名、治療期 5 回目 10 名、治療期 6 回目 1 名であった。また、治療期 1 回目終了後、52 週後の終了時まで休薬期を継続した（再治療を行っていない）被験者は 56 名中 6 名であった[2.7.3.2.3] [図 2.7.3.4-1]。

有効性評価項目である各治療期の最終重症度スコア変化率及び最終罹病範囲スコア変化率を表 1.5.3-8 及び表 1.5.3-9 に示した。最終重症度スコア変化率及び最終罹病範囲スコア変化率の平均値はいずれの治療期でもそれぞれ 50%以上及び 40%以上減少した。また、治療期 2 回目以降の開始時のスコアは治療期 1 回目の開始時より低かったが、最終重症度スコア及び罹病範囲スコアは概ね治療期 1～6 回目とも同程度まで改善しており、本剤の繰り返し治療において効果の減弱は認められなかった[2.7.3.3.2.1.3] [2.7.3.3.2.2.3]。

また、全ての被験者を各治療回数ごとに分類し、それぞれの集団における重症度スコア、罹病範囲スコア及びそれらのスコア変化率を検討した結果、各治療期の開始時スコアをベースラインとしたスコア変化率において、各治療期 8 週時スコアはいずれも同程度まで減少し、各治療期の開始時スコアは治療期 1 回目の開始時スコアを上回ることではなく、治療期 1 回目の開始時スコアをベースラインとしたスコア変化率はいずれも減少を示していた。

以上のように、治療期を繰り返しても効果の減弱はみられず、本剤の繰り返し投与を行っても効果が期待できることが示された[2.7.3.3, 2.7.3.5]。

本剤の投与延長について検討した結果、投与延長が繰り返された症例の延長治療期においても重症度スコア又は罹病範囲スコアが減少していたことから、投与延長による皮疹改善効果が認められる可能性があるものと考えた。

表 1.5.3-8 治療期別最終重症度スコア及びスコア変化率（1304 試験）

治療期	スコア／変化率の別	n	平均	標準 偏差	標準 誤差	中央値	最小値	最大値	95%信頼区間	
									下限	上限
1	投与開始時スコア	56	49.9	12.74	1.70	48.5	31	79	—	—
	最終評価時スコア	56	14.8	8.68	1.16	13.5	2	41	—	—
	最終スコア変化率 (%)	56	-70.4	15.78	2.11	-72.9	-95.8	-33.3	-74.6	-66.1
2	投与開始時スコア	49	41.2	9.60	1.37	39.0	30	76	—	—
	最終評価時スコア	49	16.6	8.49	1.21	17.0	2	37	—	—
	最終スコア変化率 (%)	49	-58.8	21.38	3.05	-62.7	-93.8	0.0	-64.9	-52.6
3	投与開始時スコア	37	37.8	7.32	1.20	34.0	30	57	—	—
	最終評価時スコア	37	17.1	8.51	1.40	17.0	1	43	—	—
	最終スコア変化率 (%)	37	-53.5	23.11	3.80	-55.8	-97.0	-14.0	-61.2	-45.8
4	投与開始時スコア	27	41.5	7.93	1.53	40.0	30	55	—	—
	最終評価時スコア	27	17.3	7.15	1.38	16.0	4	30	—	—
	最終スコア変化率 (%)	27	-58.1	17.25	3.32	-57.1	-89.2	-16.7	-64.9	-51.3
5	投与開始時スコア	10	45.3	12.54	3.97	49.0	31	60	—	—
	最終評価時スコア	10	16.7	7.06	2.23	19.5	2	24	—	—
	最終スコア変化率 (%)	10	-61.5	20.59	6.51	-65.5	-93.5	-22.6	-76.2	-46.8
6	投与開始時スコア	1	48.0	—	—	48.0	48	48	—	—
	最終評価時スコア	1	24.0	—	—	24.0	24	24	—	—
	最終スコア変化率 (%)	1	-50.0	—	—	-50.0	-50.0	-50.0	—	—

【再掲：表 2.7.3.3-6】

表 1.5.3-9 治療期別最終罹病範囲スコア及びスコア変化率（1304 試験）

治療期	スコア／変化率の別	n	平均	標準 偏差	標準 誤差	中央値	最小値	最大値	95%信頼区間	
									下限	上限
1	投与開始時スコア	56	71.0	14.01	1.87	70.0	50	100	—	—
	最終評価時スコア	56	37.0	20.50	2.74	33.0	3	98	—	—
	最終スコア変化率 (%)	56	-48.3	24.31	3.25	-50.8	-95.8	0.0	-54.8	-41.8
2	投与開始時スコア	49	64.9	12.31	1.76	65.0	50	100	—	—
	最終評価時スコア	49	36.9	16.89	2.41	33.0	3	85	—	—
	最終スコア変化率 (%)	49	-43.1	22.89	3.27	-42.5	-94.2	7.6	-49.7	-36.5
3	投与開始時スコア	37	63.5	12.32	2.03	61.0	50	97	—	—
	最終評価時スコア	37	38.0	17.83	2.93	37.0	3	100	—	—
	最終スコア変化率 (%)	37	-40.6	22.24	3.66	-40.3	-95.5	3.1	-48.0	-33.1
4	投与開始時スコア	27	66.6	14.10	2.71	65.0	51	100	—	—
	最終評価時スコア	27	37.7	20.46	3.94	33.0	5	100	—	—
	最終スコア変化率 (%)	27	-43.4	25.85	4.97	-41.1	-90.6	38.9	-53.6	-33.2
5	投与開始時スコア	10	63.5	9.02	2.85	63.0	50	76	—	—
	最終評価時スコア	10	33.3	14.94	4.72	33.0	6	59	—	—
	最終スコア変化率 (%)	10	-46.0	24.79	7.84	-48.3	-92.1	-12.0	-63.8	-28.3
6	投与開始時スコア	1	67.0	—	—	67.0	67	67	—	—
	最終評価時スコア	1	33.0	—	—	33.0	33	33	—	—
	最終スコア変化率 (%)	1	-50.7	—	—	-50.7	-50.7	-50.7	—	—

【再掲：表 2.7.3.3-11】

安全性については、1304 試験での有害事象発現率は 100%（56/56 名）であり、1303 試験のネオオーラル群、226 試験の各群と比較して高かったが、これは本試験が他の 2 試験と比べて治療期を繰り返すことに伴い投与期間及び総観察期間が長期間となったことに起因していると考えられた[2.5.5.1.3]。なお、1304 試験の治療期 1 回目（投与期間：最長 12 週間）の有害事象発現率は 83.9%（47/56 名）であり[表 2.7.4.2-14]、発現率は他の 2 試験と同程度であった。

SOC 別の有害事象の一覧を[表 2.7.4.2-3]に示した。主な有害事象（SOC で 10%以上）は、臨床検査 94.6%、感染症および寄生虫症 78.6%、胃腸障害 48.2%、呼吸器、胸郭および縦隔障害 30.4%、皮膚および皮下組織障害 25.0%、眼障害 23.2%、神経系障害 16.1%、全身障害および投与局所様態 14.3%、傷害、中毒及び処置合併症 12.5%、筋骨格系及び結合組織障害 12.5%であった。

PT 別で 10%以上の被験者に認められた有害事象の一覧を表 1.5.3-10 に示した。主な有害事象の多くは、SOC が臨床検査、感染症および寄生虫症のもので、そのほとんどは軽度又は中等度であった。また、有害事象の内容、程度は 1303 試験及び 226 試験と同様で、長期試験である本試験のみで特異的に発現する事象はなかった。また、高度の有害事象は 8.9%（5/56 名）のみに認められたが[表 2.7.4.2-12]、繰り返し治療に伴う有害事象の重症度の増悪はみられなかった。

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

重篤な有害事象は計 5 名に報告され、その内訳は白内障（2 名）、網膜静脈閉塞（1 名）、カポジ水痘様発疹（1 名）及び尿管結石（1 名）であった。このうち網膜静脈閉塞については治験責任医師により「かゆみ発作時に顔面を叩く習慣があったことは事実であるが、（当時は）顔面及び眼周囲の皮膚炎は比較的落ち着いた状態にあり他に誘因となる契機、投薬もないため」、またカポジ水痘様発疹は治療期 1 回目（12 週投与）を完了後の休薬期 12 日目に発現したが「治験薬により免疫が抑制された状態が続きヘルペスウイルスに感染、発症しやすい状態にあった」との旨のコメントがあり、いずれも本剤との関連が疑われると判断された。

いずれの事象も本剤の減量、休薬又は中止を要することなく、対症療法により消失又は軽快した[\[2.7.4.2.1.3.1.1\]](#)。

表 1.5.3-10 主な有害事象一覧（1304 試験）

SOC PT	ネオオーラル n=56	
	n	%
合計	56	100.0
臨床検査		
リンパ球数減少	25	44.6
血中ビリルビン増加	24	42.9
血中トリグリセリド増加	20	35.7
好酸球数増加	19	33.9
白血球数増加	19	33.9
血中ブドウ糖増加	16	28.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	15	26.8
血中リン増加	15	26.8
単球数増加	14	25.0
好中球数増加	14	25.0
尿中蛋白陽性	14	25.0
血小板数増加	13	23.2
血中乳酸脱水素酵素増加	12	21.4
血中トリグリセリド減少	10	17.9
血中カリウム増加	8	14.3
白血球数減少	8	14.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	10.7
血中尿酸増加	6	10.7
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	32	57.1
毛包炎	17	30.4
胃腸障害		
上腹部痛	9	16.1
下痢	6	10.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咽喉頭疼痛	9	16.1
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	11	19.6
眼障害		
アレルギー性結膜炎	7	12.5
神経系障害		
頭痛	7	12.5

【再掲：表 2.7.4.2-6】

注 1：同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合、1名とした。

1304 試験では、血中トラフ値（平均値で 86.3～105.6 ng/mL，中央値で 62.0～96.0 ng/mL；1～5 回目の治療期での平均値及び中央値の範囲）は概ね一定で推移した。血中トラフ値が 200 ng/mL 以上の値を示した被験者は 9 名であった。このうち、7 名は開始用量を投与継続中に、残る 2 名は増量後に 200 ng/mL 以上の値を示した。血中トラフ値が 200 ng/mL 以上の時期で認められた有害事象は血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性等の本試験で比較的良好にみられた事象であり、200 ng/mL 以上の値の時に特異的にみられた事象はなかった。1 名では治療期間中、継続して高値（170～320 ng/mL）を示していたが、重篤な有害事象は認められず、発現した有害事象はいずれも軽度で特に処置を要することなく消失した[2.7.4.4.2.1]。

5) 相 談

1303 試験及び 1304 試験を受けて、20 年 月 日に医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と以下の相談事項について相談を行った。

相談事項 1：本剤の
の妥当性について。

相談事項 2：
の妥当性について。

-
-
-
-

その結果総合機構から下記の助言を得た。

1)

2)

①

②

③

④

6) 相談の助言を踏まえた検討

20 年 月 日に開催された 相談での総合機構からの助言 [1.13-5]を受け、1303 試験、226 試験及び 1304 試験に組み入れられた被験者の前治療情報より、既存治療で効果不十分な被験者を対象集団とするサブグループ解析を行い、この集団における有効性を検討した。既存治療で効果不十分例の定義は、ステロイド外用剤のカテゴリーがストロング以上で、ステロイド外用剤による治療が治験開始 7 日以上前に開始され、かつ治療期間が 7 日以上の被験者とした。1303、1304 試験ではストロングクラス以上のステロイド外用剤に加え、タクロリムス水和物軟膏を前治療薬として使用していた被験者集団についても併せて検討した[2.7.3.3.3.2]。

全体の被験者集団に対する既存治療効果不十分例の占める割合は、1303 試験ではネオーラル群で 86.4% (38/44 名)、プラセボ群で 82.2% (37/45 名)、226 試験では 1 mg/kg/日群 42.9% (12/28 名)、3 mg/kg/日群 45.5% (15/33 名)、5 mg/kg/日群 50.0% (16/32 名)、1304 試験では 94.6% (53/56 名) で、1303 試験及び 1304 試験では、大部分の被験者でストロング以上のステロイド外用剤による前治療が行われ、選択基準により規定した「最重症」患者のほとんどが、今回定義した「既存治療効果不十分例」に該当していた。また、既存治療効果不十分例の人口統計学的特性及びベースライン特性[表 2.7.3.6-13]は、全体での特性[表 2.7.3.3-1]と比較し特に違いは認められなかった。

1303 試験で、既存治療効果不十分な被験者集団では、ネオーラル群でプラセボ群に比して最終重症度スコア変化率及び最終罹病範囲スコア変化率の有意な増加がみられ、これは全体の被験者集団での結果と同様であった。さらに、既存治療効果が不十分でタクロリムス水和物軟膏を使用していた被験者集団においても、最終重症度スコア変化率及び最終罹病範囲スコア変化率は

れも、全体の被験者集団、既存治療効果不十分な被験者集団と同様であった[表 2.7.3.3.3-22][表 2.7.3.3.3-23]。

226 試験で、既存治療効果不十分と考えられる被験者集団における最終重症度スコア変化率、最終罹病範囲スコア変化率は、全体の被験者集団と同様、用量増加とともにスコア変化率の増加が認められた[表 2.7.3.6-14][表 2.7.3.6-15]。

1304 試験で、既存治療効果不十分な被験者集団での最終重症度スコア変化率、最終罹病範囲スコア変化率はどちらも全体の被験者集団と同様の結果を示した[表 2.7.3.3-24]。

また、本剤の適応となる患者は、本剤を適応すべきであると判断される以前に、強い炎症を伴う皮疹に対する外用療法（[日本皮膚科学会 (2004)]より;ベリーストロングないしストロングクラスのステロイド外用剤）を主体とする治療が 1～2 週間行われた上で本剤の適応とされているものと考えられることから、症例報告書に記載された前治療歴に基づき、試験開始前 2 週間において、ステロイド外用剤を中心とした標準療法が 14 日間（2 週間）行われていたことを確認の上、前治療調査を実施し、「既存治療抵抗性患者」の部分集団を特定した。

有効性解析対象集団における既存治療抵抗性患者を[表 2.7.3.3-31]に示した。有効性解析対象集団に対する既存治療抵抗性患者の占める割合は、1303 試験ではネオーラル群で 100.0% (44/44) , プラセボ群で 95.6% (43/45) , 226 試験では 1 mg/kg/日群 100.0% (28/28) , 3 mg/kg/日群 97.0% (32/33) , 5 mg/kg/日群 100.0% (32/32) , 1304 試験では 98.2% (55/56) であった。そのうち、前治療歴により既存治療抵抗性患者と判断された「既存治療抵抗性患者（前治療歴）」は、ネオーラル群で 97.7% (43/44) , プラセボ群で 88.9% (40/45) , 226 試験では 1 mg/kg/日群 60.7% (17/28) , 3 mg/kg/日群 66.7% (22/33) , 5 mg/kg/日群 68.8% (22/32) , 1304 試験では 85.7% (48/56) であった。

1303 試験は、既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団の被験者数が少なかったため参考ではあるが、特性値に大きな違いはなかった[表 2.7.3.6-19]。226 試験は、既存治療抵抗性患者（前治療歴）集団と既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団における治療群ごとの特性値は、1 mg/kg 群の罹病期間が短く、3 mg/kg 群において男性より女性が多く、開始時の重症度スコア及び罹病範囲スコアにばらつきはみられるものの大きな違いはなかった[表 2.7.3.6-20]。1304 試験は、既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団の被験者数が少なかったため参考ではあるが、重症度スコア及び罹病範囲スコアがやや低値であったが、特性値に大きな違いはなかった[表 2.7.3.6-21]。

1303 試験の既存治療抵抗性患者（前治療歴）集団では、最終重症度スコア変化率（平均値±標準誤差、以下同様）はネオーラルで群-64.5±3.14%、プラセボ群で-33.8±4.64%であった。最終罹病範囲スコア変化率はネオーラル群で-42.5±4.02%、プラセボ群で-21.5±3.84%であり、ともにネオーラル群がプラセボ群に比して有意な改善が認められた。また、これらの結果は全体の被験者集団の結果と同様であった。一方、既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団では被験者数が少ないため、ネオーラル群のプラセボ群に比した有意な改善は認められなかった。[表 2.7.3.3-35]。

226 試験の既存治療抵抗性患者（前治療歴）集団及び既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団における最終重症度スコア変化率及び最終罹病範囲スコア変化率はともに、1 mg/kg/日群では十分な改善が得られないものの、3 及び 5 mg/kg/日群では良好な改善を示し、5 mg/kg/日群でより高い改善を示すことが確認された。また、用量反応性については直線性の検定結果から、どちらのスコアにおいても有意差が確認された。また、これらの結果は全体の被験者集団の結果とも同様であった[表 2.7.3.3-36]。

1304 試験における患者集団別の最終重症度スコア変化率及び最終罹病範囲スコア変化率については、各治療期開始時をベースラインとした最終重症度スコア変化率は、既存治療抵抗性患者（前治療歴）集団では治療期 1 回目から 6 回目まで-50.0%~-68.2%，既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団では治療期 1 回目から 4 回目まで-67.7%~-85.2%であった。最終罹病範囲スコア変化率は、既存治療抵抗性患者（前治療歴）集団では治療期 1 回目から 6 回目まで-38.1%~-50.7%，既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団では治療期 1 回目から 4 回目まで-52.5%~-70.6%であった。最終重症度スコア変化率及び最終罹病範囲スコア変化率はともに、既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団ではいずれの治療期においても、既存治療抵抗性患者（前治療歴）集団よりやや高い改善が認められた[表 2.7.3.3-37]。

以上、前治療情報に基づくサブグループ解析を実施した結果、「既存治療で効果不十分な患者」あるいは「既存治療抵抗性患者」に対しても、本剤による皮疹の改善効果が示された。

安全性については、1303 試験における既存治療効果不十分例での有害事象発現率は、ネオオーラル群で 78.9%（30/38），プラセボ群で 73.0%（27/37），副作用発現率はそれぞれ 52.6%（20/38），35.1%（13/37）であり、いずれの群でも全体の被験者集団での発現率と同程度であった。また、1303 試験における既存治療効果不十分例のうち、前治療薬としてタクロリムス水和物軟膏使用有無別の有害事象・副作用発現率を検討した結果、使用有無別で全体の発現率は同程度であり、事象別でも使用例のみで発現率が特に高い事象はなかった[表 2.7.4.5-3]。

226 試験における既存治療効果不十分例での有害事象発現率は、1 mg/kg/日群で 78.6%（11/14），3 mg/kg/日群で 73.3%（11/15），5 mg/kg/日群で 94.4%（17/18）であり、いずれの群でも全体の発現率と同程度であった[表 2.7.4.5-4]。

1304 試験においても、既存治療効果不十分例での有害事象発現率は 98.1%（52/53），副作用発現率は 71.7%（38/53）であり、全体の発現率と同程度であった。1304 試験における既存治療効果不十分例のうち、前治療薬としてタクロリムス水和物軟膏使用有無別の有害事象・副作用発現率を検討した結果、未使用例では使用例と比較して副作用発現率が低かった以外、使用有無別で発現率は同様であった[表 2.7.4.5-5]。

また、既存治療抵抗性患者（前治療歴）集団のうち、前治療として「治療開始前 2 週間においてステロイド外用剤を中心とした標準治療により十分な効果が認められなかった被験者」集団について、サブグループ解析を行った。その結果、有効性評価及び安全性評価並びにそれらの結論

は、全体集団及び既存治療抵抗性患者（前治療歴）集団における結果と同様であった[表 2.7.3.6-20, 表 2.7.3.6-22, 表 2.7.3.6-24～表 2.7.3.6-27]。

以上の結果から、「既存治療で効果不十分」にあたる被験者集団が今回の臨床試験の対象とした最重症のアトピー性皮膚炎患者の大部分を占めていたこと、また全体の対象集団と同様の有効性、安全性を示したことから、実際の臨床現場で本剤の適応となる患者を選択する際、現状での皮疹の重症度、罹病範囲だけでなく、これまでの既存治療の内容やその効果の有無についても十分考慮する必要があると考え、本剤の効能・効果を「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）」と設定した。また、厚生労働省ガイドラインの最重症の定義、すなわち「強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上に及ぶ患者」を「効能又は効果に関連する使用上の注意(案)」に記載した[1.8.1][1.8.2][1.8.3]。

相談において助言を受けた [] については、 [] を検討した。

とした[1.8.3.2]。

相談に提出した

の記載は、

検討の結果、

した[1.8.3.1.1]。

3.3 本邦の医療上における本剤の必要性(位置付け)

アトピー性皮膚炎は、そう痒のある湿疹を主病変とし、増悪・寛解を繰り返す皮膚疾患であり、既承認の乾癬と同じ炎症性皮膚疾患に分類される非致死性の疾患である。多くの場合は外用療法などによって治療可能であるので、治療に際しては可能な限り、本剤のような副作用発現のリスクのある経口の薬剤よりも、リスクのより低い治療法が選択されるべきである。

しかしながら、重症成人型アトピー性皮膚炎患者に対して国内で用いることが可能な治療薬の選択肢は、ステロイドの外用又は内服、抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤といったものに限られ、治療の目標を達成する上で十分とは言えない。

一方、本剤は既にイギリスをはじめとする世界 60 カ国以上（2005 年 11 月時点）において、既存治療が無効又は適切でない重症成人アトピー性皮膚炎に対する効能・効果が取得されており、ステロイド外用剤と併用する形で広く臨床現場で広く使用されている。また、サンディミュンを用いたアトピー性皮膚炎患者に対する臨床試験成績ではあるが、EBM 評価によるシクロスポリ

ンの有用性が、American Academy of Dermatology[The American Academy of Dermatology 2003], the Health Technology Assessment Report from the National Health Service in the UK[Hoare C, et al 2000]や厚生労働省研究班[竹原 2005]からも報告、公表されている。

国内においては、シクロスポリンを有効成分とするサンディミュンは、1985年に腎移植及び骨髄移植に対する承認を取得してから現在まで約20年の使用実績があり、その間には1992年に非致死性の炎症性皮膚疾患である乾癬に対する承認を取得している。また2000年には、サンディミュンの改良製剤である本剤も、それまでにサンディミュンで取得した全ての臓器移植及び自己免疫疾患に対する承認を取得し、乾癬に対する承認をも取得している。このように、シクロスポリンを有効成分とするサンディミュン及びその改良製剤である本剤は、国内において乾癬に対して長い臨床使用実績を有し、サンディミュンについては、1998年に再審査が終了している。

本剤は、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上を占める重症成人型アトピー性皮膚炎患者を対象に国内で実施したプラセボ対照比較試験において、重症度スコア及び罹病範囲スコアがプラセボに対して有意な改善を示し、副作用発現率はプラセボに比してやや高かったものの、発現した事象は予想されるものであることが確認された。さらに追加で実施したサブグループ解析においてステロイド外用剤を主とした既存治療で効果が不十分であった患者に対しても、重症度スコア及び罹病範囲スコアがプラセボに対して有意な改善を示した。これらの結果に乾癬を初めとする他疾患における国内の使用実績を考慮すると、本邦においても既に承認されている諸外国と同様に、本剤が既存治療では十分な効果が得られない重症成人型アトピー性皮膚炎に対する治療の選択肢として加わることは有益であり、厚生労働省ガイドラインの最重症成人アトピー性皮膚炎患者の精神的、社会的な問題の解決にも寄与するものと考ええる。

一方、本剤は免疫抑制作用を有することから、経口投与により全身性の副作用として腎障害、肝障害、血圧上昇、感染症等の発現、長期使用によってはリンパ腫、悪性腫瘍等のリスク増大が懸念されており、長期にわたり投与すべき薬剤ではないと考える。すなわち、国内で実施した1303試験及び1304試験で有効性及び安全性が示された8～12週間の短期投与により、既存治療では十分な効果が得られない最重症の患者の皮疹症状及びそう痒を、速やかに、従来の外用剤を主とした治療法でコントロールできる程度まで改善し、従来の治療法に切り換える必要があると考えている。

以上より、本剤は厚生労働省ガイドラインの最重症に該当するような広範囲に皮疹を有し、既存治療では十分な効果が得られない患者に対して、短期間の投与により速やかに皮疹を既存治療によるコントロールを可能な状態にまで改善するための薬剤であると考ええる。

3.3.1 特徴及び有用性

(1) ネオールは、重症成人型アトピー性皮膚炎の皮疹を速やかに改善し、皮疹範囲を縮小するとともに、そう痒も速やかに改善する。

成人アトピー性皮膚炎患者の中には、急性増悪により皮疹が紅皮症化したり、慢性の経過より重症化したりすることがある。このような増悪時の治療では、悪化を遷延させないという治療目標の観点から速やかな有効性を示す薬剤が必須である。

重症成人型アトピー性皮膚炎患者に対し本剤を投与した結果、速やかな皮疹症状の改善、皮疹範囲の縮小がみられた。強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上にみられる患者を対象とした1303試験では、8週間の短期投与により皮疹の改善が得られ、本剤2週時における改善はプラセボの8週時に得られる改善を上回るものであった。また、そう痒に関する医師評価並びにそう痒に対する患者の印象についても、投与2週後よりプラセボに比して有意な改善がみられた。

以上のことから、本剤は重症成人型アトピー性皮膚炎患者においても皮疹症状、そう痒を速やかに改善するとともに皮疹の広がる範囲を速やかに縮小する等、重症成人型アトピー性皮膚炎の症状改善に有用な薬剤であると考ええる。また、皮疹やそう痒を速やかに改善することは、皮膚掻破による皮疹の慢性化や増悪を抑制するとともに、合併症である感染症、白内障、網膜剥離等の重篤な眼症状の悪化を抑制する意味でも非常に有用であると考ええる。

(2) ネオールは、患者背景、皮疹部位等を問わず、既存治療で十分な効果が得られない重症成人型アトピー性皮膚炎患者の皮疹を改善する。

重症成人型アトピー性皮膚炎患者の多くは、症状が重症化するまでに多様な臨床経過を経ており、罹病期間や皮疹の程度、発現部位、範囲、前治療薬並びに併用薬等は患者によって様々である。このことから重症成人型アトピー性皮膚炎患者に対する薬剤は、これら様々な患者背景や皮疹の程度によらない有効性・安全性が望まれる。

国内臨床試験の結果、本剤投与による皮疹の改善効果は、年齢、性別、罹病期間、皮疹の程度等の患者背景の影響を受けなかった。また、紅斑、丘疹主体の急性病変から浸潤、痒疹、苔癬化主体の慢性病変まで区別なく皮疹の改善がみられた。さらに、皮疹が強い傾向にある上半身をはじめとして、皮疹発現部位の区別なく改善がみられた。

また、国内臨床試験を対象に前治療情報に基づくサブグループ解析を実施した結果、「既存治療で効果不十分」な被験者集団の皮疹の重症度スコア及び罹病範囲スコア変化率は全体の対象集団と同様であり、本剤投与による皮疹の改善効果は、前治療の影響を受けなかった。

以上のことから、本剤の効果は罹病期間、皮疹の程度・部位及び前治療等の患者背景によらず、本剤は重症成人型アトピー性皮膚炎患者全般に対して広く使用することが可能と考えられる。また、罹病範囲が広く全患部へのステロイド外用剤の塗布が困難で、既存治療で十分な効果が得られない患者に対しても、本剤は有用であると考えられた。

(3) ネオーラルの間欠投与により、アトピー性皮膚炎症状の長期コントロールに貢献する。

重症成人型アトピー性皮膚炎患者は、経過のなかで増悪・寛解を繰り返す皮膚疾患であり、症状が長期にわたる患者も少なくない。このような患者では、増悪期の回数を減らし、増悪期を短期間にとどめることにより、より安定した状態を保つことができる薬剤が必要である。

1304 試験において、本剤の原則 8 週間（最長 12 週間）の短期投与、その後の 2 週間以上の休薬を繰り返す間欠治療により、増悪時の皮膚症状を速やかに改善することが示された。また、本剤がアトピー性皮膚炎治療の選択肢に加わることで、患者はステロイド外用剤等の既存治療と本剤の投与・休薬を含めた治療計画が立てられるようになり、重症成人型アトピー性皮膚炎の長期コントロールに貢献すると考えられる。これにより、本剤は患者個々のさまざまな不安や精神的ストレスを減少させ、社会生活における患者の QoL 向上に寄与すると期待できる。

4 まとめ

国内で実施した臨床試験及び海外で実施された臨床試験成績を基に総合的に検討し、下記の内容で承認申請を行うこととした。

【申請品目】ネオーラル内用液，ネオーラル 10mg カプセル，ネオーラル 25mg カプセル
ネオーラル 50mg カプセル

【一般的名称】シクロスポリン

【効能又は効果(案)】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)

【用法及び用量(案)】通常，成人にはシクロスポリンとして 1 日量 3 mg/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 5 mg/kg を超えないこと。

なお，本剤が安易に使用されないよう適正使用に配慮して「効能又は効果に関連する使用上の注意（案）」を設定し，「ステロイド外用剤等」を既存治療の例示として記載するとともに，本剤投与が必要な患者について厚生労働省ガイドラインにおける最重症の定義を引用して具体的に示した。

＜効能又は効果に関連する使用上の注意(案)＞

アトピー性皮膚炎患者については，ステロイド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。

また，本剤の過度の曝露による重篤な副作用の発現を防ぐため，承認されている他の自己免疫疾患と同様に血中トラフ値を測定して用量調節を行うよう注意喚起すること，本剤投与に際しては副作用発現による危険性と治療による利益を随時考慮し，効果不十分な患者に対して投与を継続しないよう注意喚起する必要があると考え，用法及び用量に関連する使用上の注意(案)を設定した。

<用法及び用量に関連する使用上の注意(案)>

- (2) 本剤の投与にあたっては血中トラフ値 (trough level) を測定し、投与量を調節すること。
- 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，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。
- (7) アトピー性皮膚炎患者に投与する際には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。

下線部：追加・修正箇所

5 参考文献

- [Baron ED, Barzilai D, Johnston G, et al (2002)] Atopic dermatitis management: comparing the treatment patterns of dermatologists in Japan, U.S.A and U.K. Br J Dermatol; 147: 710-5.
- [Borel JF, Feurer C, Gubler HU (1976)] and Stahelin, H. : Biological effects of cyclosporine A. A new antilymphocytic agent. Agents Actions 6: 468-75.
- [Camp, RDR, Reitamo S., Friedmann PS et al (1993)]: Cyclosporin A in severe, therapy-resistant atopic dermatitis: Report of an international workshop, April 1993. Br J Dermatol; 129: 217-20
- [Ellis C, Luger T (2003)] International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. Br J Dermatol; 148 Suppl 63: 3-10.
- [Furie M, Terao H, Rikihisa W, et al (2003)] Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. Br J Dermatol; 148: 128-33.
- [Higaki Y, Kawamoto K, Kamo T, et al (2004)] Measurement of the impact of atopic dermatitis on patients' quality of life: a cross-sectional and longitudinal questionnaire study using the Japanese version of Skindex-16. Journal of Dermatology; 31(12): 977-82.
- [Hoare C, Li Wan Po A, Williams H (2000)] Chapter10: Systemic immunomodulatory agents. Systematic review of treatments for atopic dermatitis. The Health Technology Assessment; 4(37):93-104.
- [] (19) ノバルティス ファーマ株式会社社内資料; 19
- [Ohya Y, Williams H, Steptoe A et al (2001)] Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis. Journal of Investigative Dermatology; 117(4):852-7.
- [Sandström MH, Faergemann J (2004)] Prognosis and prognostic factors in adult patients with atopic dermatitis: a long-term follow-up questionnaire study. Br J Dermatol; 150:103-10.
- [] ノバルティス ファーマ株式会社社内資料
- [Wahlgren CF, Scheynius A, Hagermark O (1990)] Antipruritic effect of oral Cyclosporine A in atopic dermatitis. Acta Dermatology Venereology; 70: 323-9.
- [The American Academy of Dermatology (2003)] Systemic immunomodulatory Agents. Guidelines of care for atopic dermatitis technical report; 57-72.

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

- [伊藤泰介ら (2006)] 免疫調整薬による内服療法. アレルギーの臨床; 26: 49-54.
- [FK506 軟膏研究会 (2003)] アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏 0.1%および 0.03%の使用ガイドンス. 臨床皮膚科; 57(13): 1217-34.
- [荻野 篤彦 (1987)] 成人型アトピー性皮膚炎. 皮膚病診療; 9(11): 1015-8.
- [川島 眞, 檜垣 祐子, 細谷 律子, 他 (2000)] 嗜癢的搔破行動によるアトピー性皮膚炎の臨床像. 臨床皮膚科; 54 (5): 103-7.
- [厚生労働省 (2002)] 厚生労働省大臣官房統計情報部編. 厚生統計協会. 平成 14 年患者調査 (全国編) 上巻.
- [厚生科学研究班 (2002)] 平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究および平成 9-13 年度厚生科学研究班. アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002.
- [厚生労働科学研究班 (2005)] 平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究および平成 9-16 年度厚生労働科学研究班. アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2005.
- [古賀道之 (1997)] 成人型アトピー性皮膚炎の特徴. Progress in Medicine; 17(1): 11-4.
- [島田宏行 (1995)]. アトピー性皮膚炎の眼合併症. NIKKEI MEDICAL, Apr.15: 135-8.
- [竹原和彦 2001]] 皮膚疾患ーアトピー性皮膚炎を中心としてー. 臨床と研究; 78(8): 43-8.
- [竹原和彦, 越後岳士 (2005)] アトピー性皮膚炎におけるシクロスポリン内服療法の EBM に関する研究. 平成 16 年度厚生労働省研究班報告書; 43-5.
- [中川秀己 (2003)] 外用移植免疫調整剤(タクロリムス)の作用機序と使用法. 日本小児臨床薬理学会雑誌; 16(1): 24-7.
- [中川秀己 (2005)] アトピー性皮膚炎治療ガイドライン-日本と外国との違い-. 治療学; vol.39: 1035-1038.
- [西岡清 (1995)] 成人型アトピー性皮膚炎に関する研究. 平成 6 年度厚生省アレルギー総合研究事業研究報告書; 199-202.
- [日本皮膚科学会 (2004)] 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2004 改訂版. 日本皮膚科学会誌; 114(2): 135-42.
- [日本皮膚科学会大阪地方会(1996)] 大阪府成人アトピー性皮膚炎調査結果報告書. 皮膚; 38 Suppl 17: 1-70.
- [檜垣 祐子 (1995)] 成人型アトピー性皮膚炎. 診断と治療; 83(2): 226-9.
- [藤井一恭, 多田譲治, 戸井洋一郎 他 (1999)] ステロイド内服療法を選択したアトピー性皮膚炎. 皮膚; 41(suppl21): 70-4.
- [古江増隆 (2004)] アトピー性皮膚炎: 病態・診療における共通認識. 日本皮膚科学会誌; 114(9): 1501-6.
- [Betamethazone Dipropionate 外用剤の全身的影響研究班 (1982)] 0.064% Betamethazone Dipropionate 軟膏, クリーム単純塗布による全身的影響. 西日本皮膚科; 44: 602-10.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1 外国における使用状況等に関する資料

ネオーラル内用液は 1993 年 2 月にドイツで、またネオーラルカプセルについては 1993 年 7 月にコロンビアで最初に承認された。ネオーラル内用液、カプセル剤は、それぞれ世界 93 カ国、98 カ国で承認され、現在、ネオーラルの改良前製剤であるサンディミュンに代わる薬剤として臨床の場で広く使用されている。

外国におけるアトピー性皮膚炎の薬物治療では本邦同様にステロイド外用剤が中心的な薬剤として既に位置付けられているが、本剤はステロイド外用剤を含む既存治療で効果が不十分な成人の重症アトピー性皮膚炎に対する薬剤として、その位置付け及び使用方法が確立している。

本剤のアトピー性皮膚炎に対する効能は、サンディミュンでは 1991 年 12 月にブルガリアで、本剤では 1994 年 3 月にアルゼンチンで取得し、以来現在に至るまでにイギリス、フランス、ドイツをはじめ世界 60 カ国以上で承認を取得し、市場に供されている。

主要国での承認状況は、表 1.6.1-1 のとおりである。

表 1.6.1-1 主要国における本剤のアトピー性皮膚炎に対する承認状況

国名	販売名	剤型・含量	承認年月日
イギリス	NEORAL Soft Gelatin Capsules	内用液剤・100 mg/mL	1995 年 3 月 27 日
		ソフトゼラチンカプセル・10 mg	1998 年 4 月 3 日
		ソフトゼラチンカプセル・25 mg	1995 年 3 月 27 日
		ソフトゼラチンカプセル・50 mg	1995 年 3 月 27 日
		ソフトゼラチンカプセル・100 mg	1995 年 3 月 27 日
ドイツ	Sandimmun Optoral Immunosporin	ソフトゼラチンカプセル・10 mg	1998 年 6 月 11 日
		ソフトゼラチンカプセル・25 mg	1997 年 12 月 23 日
		ソフトゼラチンカプセル・50 mg	1997 年 12 月 23 日
		ソフトゼラチンカプセル・100 mg	1997 年 12 月 23 日
フランス	NEORAL	内用液剤・100 mg/mL	1995 年 11 月 21 日
		ソフトゼラチンカプセル・10 mg	1997 年 8 月 28 日
		ソフトゼラチンカプセル・25 mg	1997 年 2 月 18 日
		ソフトゼラチンカプセル・50 mg	1997 年 2 月 18 日
		ソフトゼラチンカプセル・100 mg	1997 年 2 月 18 日
スイス	SANDIMMUN NEORAL	内用液剤・100 mg/mL	1996 年 9 月 17 日
		ソフトゼラチンカプセル・10 mg	1997 年 6 月 18 日
		ソフトゼラチンカプセル・25 mg	1996 年 9 月 17 日
		ソフトゼラチンカプセル・50 mg	1996 年 9 月 17 日
		ソフトゼラチンカプセル・100 mg	1996 年 9 月 17 日

CTD 1.6 外国における使用状況

効能・効果及び用法・用量については、国により多少の違いがあるが、各国ともスイス・ノバルティス ファーマ社の企業中核データシート(CCDS/Basic Prescribing Information)に基づき設定している。表 1.6.1-2 にイギリスにおける効能・効果及び用法・用量を示す。

表 1.6.1-2 イギリスにおけるアトピー性皮膚炎についての効能・効果及び用法・用量

効能・効果	ネオーラルソフトゼラチンカプセルは、従来の治療が無効若しく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。
用法・用量	ネオーラルの推奨用量は 2.5～5 mg/kg/day の範囲で、これを 1 日 2 回に分けて、最長 8 週間経口投与する。初期用量 2.5 mg/kg/day 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 5 mg/kg/day 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 5 mg/kg/day を 1 日 2 回に分けて経口投与することが妥当である。

2 外国の添付文書等の概要

イギリスの添付文書(2008 年 4 月版)の概略を表 1.6.2-1 に、スイス・ノバルティス ファーマ社の CCDS(Basic Prescribing Information, 2008 年 1 月版)の概略を表 1.6.2-2 に示す。

表 1.6.2-1 イギリスの添付文書(ネオールソフトゼラチンカプセル 50mg)の概略

1. 販売名	ネオールソフトゼラチンカプセル 50 mg (cyclosporin*又は cyclosporin A) 免疫抑制剤 *INN
2. 含量	50mg のシクロスポリンを含むネオールソフトゼラチンカプセル
3. 剤型	黄白色の楕円形のソフトゼラチンカプセルで、‘NVR 50mg’ と記してある。 ネオールソフトゼラチンカプセルは、経口投与用である。 ネオールは、活性成分であるシクロスポリンの改良剤型である。ネオールは、シクロスポリンの前濃縮製剤で、飲料中や消化管液内といった水の存在下でマイクロエマルジョン化を受ける。ネオールは、患者間の薬物動態パラメータの変動を減少させ、吸収プロファイルを安定させ、食物や胆汁の影響を少なくする。薬物動態試験や臨床試験において、シクロスポリンをネオールとして投与した場合の方が、サンディミュンとして投与した場合よりもトラフ濃度(C_{min})と総暴露量(AUC)との相関が顕著に高くなることが証明されている。したがって、ネオールはシクロスポリンの暴露量を予想可能にし、変動を少なくする。
4. 臨床に関する事項	<u>移植</u> <u>臓器移植</u> 腎、肝、心臓、心肺同時、肺若しくは臓器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 <u>骨髄移植</u> 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 移植片対宿主病(GVHD)診断後の治療 <u>移植以外の適応症</u> <u>乾癬</u> ネオールソフトゼラチンカプセルは、従来の治療が無効若しくは適切でない重篤な乾癬患者に使用される。
4.1 効能・効果	<u>アトピー性皮膚炎</u> ネオールソフトゼラチンカプセルは、従来の治療が無効若しく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。 <u>関節リウマチ</u> ネオールソフトゼラチンカプセルは、従来の遅効性抗リウマチ剤が無効若しくは適切でない重篤な進行性関節リウマチ患者の治療に使用される。 <u>ネフローゼ症候群</u> ネオールソフトゼラチンカプセルは、成人及び小児の、微小変化糸球体腎炎、単状分節状糸球体硬化症若しくは膜性糸球体腎炎によるステロイド依存性又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。

4.2 用法・用量	<u>用量</u> シクロスポリンの経口剤は、剤型が異なることによってバイオアベイラビリティが異なるため、ネオー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に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。ネオールソフトゼラチンカプセルとネオー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、ネオールから他のシクロスポリン経口剤への切り換えは勧められないことを医師、薬剤師、患者が理解していることが重要である。この理由から商品名(brand)ごとに処方することが適切である。 <u>移植</u> <u>臓器移植</u> ネオールソフトゼラチンカプセルの投与は、移植開始前 12 時間以内に開始し、10～15mg/kg 体重を 1 日 2 回に分けて投与すること。 一般的に、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。 ネオール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 剤併用時)、初期用量を低く(例えば 3～6mg/kg/day を 1 日に 2 回に分けて経口投与)することができる。トラフ値モニタリングは、全血を用い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、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濃縮液の使用は、ネオールが経口的に服用不可能(例えば手術直後)あるいは消化管障害が発現し、経口剤が十分吸収されない可能性のある臓器移植患者のみに勧める。しかし、条件が整い次第できる限り速やかにネオール投与へ移行することを勧める。(サンディミュン静注用濃縮液の情報については、サンディミュンのデータシート(SmPC)参照) <u>骨髄移植・移植片対宿主病(GVHD)の予防及び治療</u> ネオールソフトゼラチンカプセル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濃縮液を用いることが望ましい。(サンディミュン静注用濃縮液の情報については、サンディミュンのデータシート(SmPC)参照) 維持療法では、ネオールソフトゼラチンカプセル 12.5mg/kg/day を 1 日 2 回に分けて投与し、最低 3 ヶ月、できれば 6 ヶ月かけて漸減し、投与を終了すること。骨髄移植 1 年後までネオー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、ネオールをより高用量で使用したり、又はサンディミュン静注用濃縮液を用いざるを得ないことがある。 ネオールソフトゼラチンカプセルの投与開始時に推奨される用量は、12.5～15mg/kg/day(1 日 2 回に分割)で、移植前日に投与を開始する。 ネオールの投与中止後に 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、ネオールは低用量で用いること。 <u>移植以外の適応症</u> <u>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）</u> 患者の状態は多岐にわたるため、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ネオールの用量は 2.5mg/kg/day で、1 日 2 回に分けて経口投与する。1 ヶ月後に改善が認められなかった場合は 1 日用量を徐々に増やすが、5mg/kg を超えないこと。1 日用量 5mg/kg/day で 6 週間以内に十分な効果が得られなかった場合若しくは有効用量が以下の安全性ガイドライン（「使用上の注意」参照）に適合しなかった場合は、投与を中止すること。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/day が適切である。
-----------	--

4.2 用法・用量	維持療法の場合、個別に最小有効用量を調節して投与すること。また、用量は 5mg/kg/day 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オーラルの投与を中止し、後に再発した際に以前効果が得られた用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。維持投与の継続を必要とする場合もある。 <u>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）</u> ネオオーラルの推奨用量は 2.5～5mg/kg/day の範囲で、これを 1 日 2 回に分けて、最長 8 週間経口投与する。初期用量 2.5mg/kg/day 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/day 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 5mg/kg/day を 1 日 2 回に分けて経口投与することが妥当である。 <u>関節リウマチ（「関節リウマチに関する使用上の注意の補足」参照）</u> ネオオーラルの導入は 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/day を 1 日 2 回に分けて経口投与することを勧める。臨床効果が不十分と考えられる場合は、耐容性に問題がない限り 1 日用量を漸増すること。ただし、4mg/kg/day を超えないこと。最高用量若しくは最高耐容量で 3 ヶ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、患者の耐容性に依拠して個別に用量調節を行うこと。 ネオ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 NSAIDs を併用した場合に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」、及び「他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用」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限られている。したがって、維持療法開始の 6 ヶ月後に再評価を行い、治療の有益性が危険性に優ると判断された場合に限り投与を継続すること。 <u>ネフローゼ症候群（「ネフローゼ症候群に関する使用上の注意の補足」参照）</u> 寛解導入には、蛋白尿以外の腎機能が正常であれば、成人には 5mg/kg/day(1 日 2 回に分割)、小児には 6mg/kg/day(1 日 2 回に分割)を経口投与することを勧める。腎機能障害患者の場合は、初期経口用量が 2.5mg/kg/day を超えないこと。 単状分節状糸球体硬化症の場合、ネオオーラ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単状分節状糸球体硬化症に対しては 3 ヶ月、膜性糸球体腎炎に対しては、6 ヶ月の投与後に、有効性が認められない場合はネオオーラ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 5mg/kg/day、小児では 6mg/kg/day である。この用量は有効性(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個別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使用データは限られている。しかし、臨床試験では 1～2 年間の投与が行われた。クレアチニンクリアランスが安定して尿蛋白が顕著に低下し、適切な注意が払われる場合は、長期投与の検討も可能である。 <u>移植患者におけるサンディミュンソフトゼラチンカプセル若しくは内用液からネオオーラルへの変更</u> 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暴露量(AUC)との関係は非線形的である。これに比べネオオーラルでは、シクロスポリンの吸収の変動幅は少なく、シクロスポリンのトラフ濃度と暴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オーラ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勧める。得られたデータから、同一用量での切り換え後に、全血中のシクロスポリンのトラフ濃度は等しくなり適切な免疫抑制が維持されたことが確認された。
-----------	---

4.2 用法・用量	多くの患者では最高血中濃度(C_{max})が高くなると、薬物の暴露量(AUC)は増加する。少数の患者においては、サンディミュンからネオーラルへ切り換える間に、おそらくシクロスポリンへの暴露が高くなることによって、頭痛及び異常感覚が起こることがある。しかし、長期投与において薬物動態パラメータのこれらの変化に起因する腎機能障害などの新たな有害事象はみられなかった。少数の患者ではあるが、これらの変動がより顕著で、臨床問題となる場合もある。その程度は、最初に使用したサンディミュンの個人のシクロスポリン吸収能に大きく依存する。これらの患者では適切なトラフ濃度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ラ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すべての患者のモニタリングを行うこと。 - 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。 - 切り換え日:それまで使用していたサンディミュンの経口量と同一の1日用量(すなわち同一用量での切り換え)でネオーラルに切り換える。 - 切り換え後 4～7 日間:シクロスポリントラフ濃度、血清クレアチニン、血圧の測定を行うため来院。 - その後の追跡調査:切り換え後 4～7 日間の所見に応じ、ネオーラル切り換え後 12 週間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ラルの用量を調節すること。 切り換えに関するより詳しい情報はネオーラルヘルプライン (01276 698494) から得られる。 <u>移植以外の適応症(すなわち乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、ネフローゼ症候群)の患者に対するサンディミュンソフトゼラチンカプセル若しくは内用液からネオーラルへの切り換え</u> サンディミュン経口剤から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暴露量(AUC)との関係は非線形的である。これに対し、ネオーラルでは、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ラルへ切り換えた場合、最高血中濃度(C_{max})は高くなり、薬物の暴露量(AUC)は増加する。これらの変動がより顕著で、臨床上有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個々のシクロス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。 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勧める。その他の患者については、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いつつ、推奨される最少の初期投与量で投与を行うことを勧める。 同一用量で切り換えを行ったすべての患者について、以下の勧告に従ってモニタリングを行うこと。 - 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。 - 切り換え日:切り換え前のサンディミュンと同一の1日用量でネオーラルの投与を開始する。 - 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。 - 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。 - 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。 - 第 12 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。
-----------	---

4.2 用法・用量	血清クレアチニンが、2回以上、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、関節リウマチ及びネフローゼ症候群に関する使用上の注意の補足」参照） <u>用法</u> ネオーラルソフトゼラチンカプセルの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、かまずに飲み込むこと。 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。 <u>高齢者に対する投与</u> 現在までのところ、高齢者に対してネオーラルを投与した経験はない。しかし、推奨用量でシクロスポリン投与を行った際に特別な問題は生じていない。しかし、加齢に関連する因子、特に腎機能障害については慎重な監視を行うことが不可欠であり、必要に応じて用量の調節を行う。 <u>小児に対する投与</u> 現在までのところ、小児に対するネオーラルの使用経験はない。小児の場合、月齢3ヵ月で特別な問題もなく推奨用量でシクロスポリンの投与を受けている移植患者がいるが、最高推奨用量以上では体液貯溜、けいれん、高血圧に罹患する可能性がより高くなると考えられる。これらは、減量によって軽減する。
4.3 禁忌	シクロスポリンに対し過敏症を有することが知られている患者。ネオーラルは、腎機能異常、コントロール不能の高血圧症若しくは感染症、皮膚以外の悪性腫瘍を有する乾癬及びアトピー性皮膚炎患者には禁忌である（「使用上の注意」参照）。 ネオーラルは、腎機能異常、コントロール不能の高血圧症若しくは感染症、悪性腫瘍を有する関節リウマチ患者には禁忌である。 ネオーラルは、18歳未満の関節リウマチ患者には使用しないこと。 ネオーラルは、コントロール不能の高血圧症若しくは感染症、悪性腫瘍を有するネフローゼ症候群患者には禁忌である。 タクロリムスの併用は特に禁忌である。 ロスバスタチンの併用は特に禁忌である（「他剤との相互作用及びその他の相互作用」参照）。

4.4 警告及び使用上の注意	<u>使用上の注意</u> シクロスポリンによって腎機能が損なわれることがある。血清クレアチニンと尿素を注意深くモニタリングする必要がある。また、用量調節を行う必要性が生じることがある。シクロスポリン投与開始後数週間で生じる血清クレアチニン上昇や尿素の増加は、通常、用量依存性で可逆的であり、減量が有効である。長期投与試験において腎に器質的変化(例えば間質性線維症)がみられた腎移植患者があったが、これは慢性拒絶反応とは区別しなければならない。 高齢患者では、腎機能を特に注意深くモニタリングする必要がある。 シクロスポリンは、肝機能にも影響を及ぼす。ビリルビンと肝酵素のモニタリングの結果に基づいて用量調節を行う必要性が生じることがある。 シクロスポリンは特に腎障害のある患者において高カリウム血症のリスクを増加させる。シクロスポリンをカリウム保持性の薬剤（例：カリウム保持性利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）または、カリウム含有薬剤と併用投与するときにも注意が必要である。また、カリウムの多い食事を摂っている患者に投与するときにも注意が必要である（「他剤との相互作用及びその他の相互作用」参照）。これらの状況においてはカリウムレベルをコントロールすることを勧める。 シクロスポリンはマグネシウムクリアランスを増加させる。このことは、特に移植前の期間中、症候的な低マグネシウム血症につながりうる。特に神経学的な症状／徴候がみられるときには、移植前後に血清マグネシウムレベルをコントロールすることが勧められる。必要と思われる場合には、マグネシウムを補給すること。 高尿酸血症患者に投与する場合は注意すること。 シクロスポリンは悪性リンパ腫、皮膚その他の腫瘍を含む悪性腫瘍の危険性を高める。それらの危険性は、シクロスポリンの特定の使用方法ではなく、免疫抑制療法の程度及び期間に関連して増大すると考えられる。それ故、免疫抑制剤を含む療法は、死亡例の報告もあるリンパ増殖性障害、固形臓器腫瘍につながりうるので、注意が必要である。 皮膚悪性腫瘍のリスクがあるため、ネオーラルを投与中の患者には過剰な紫外線への曝露を避けるよう指示すること。 シクロスポリンは細菌、寄生虫、ウイルス、その他の日和見病原体等の種々の病原体感染にかかりやすくする。このことは、シクロスポリンの特定の使用方法ではなく、免疫抑制療法の程度及び期間に関連するようである。これは死に至る場合もあり、特に長期間複数の免疫抑制剤治療を受けている患者においては、有効な治療法を予め適用すべきである。 シクロスポリン経口剤には剤型によるバイオアベイラビリティの差はあるが、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は生物学的に同等である。 シクロスポリン投与中は、血圧のモニタリングを定期的に行う必要がある。高血圧が発現した場合は、適切な降圧治療を開始しなければならない。 シクロスポリンの投与によって可逆的な血清脂質の上昇が誘発されることがある。したがって、投与開始前とその後に適宜脂質の測定を行うことを勧める。 シクロスポリンは良性頭蓋内圧亢進のリスクを増加させる。頭蓋内圧の亢進の徴候を示した患者は、検査を受け、良性頭蓋内圧亢進の診断がなされたら、失明の危険があるので、シクロスポリンの投与を中止する。 シクロスポリンの投与中におけるワクチン接種は、効果が減弱することがある。弱毒化生ワクチンの使用は避けること。 レルカニジピンをシクロスポリンと併用投与する場合には注意が必要である(「他剤との相互作用及びその他の相互作用」参照)。
-----------------------	--

4.4 警告及び使用上の注意	<u>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(「用法・用量」参照)</u> 投与前の正確な状態を確認するため、注意深い皮膚科学的な検査と、血圧と腎機能の測定を含む身体的検査を、投与開始前に少なくとも2回は行うこと。 シクロスポリンの投与をうけた乾癬患者には、従来の薬剤を投与した場合と同程度に悪性腫瘍（特に皮膚）がみられることが報告されている。皮膚、頸部の腫瘍など、投与前に存在するあらゆるタイプの腫瘍の検索を行うこと。ネオオラルの投与開始前に、皮膚癌、菌状息肉腫若しくはその他の悪性障害の可能性を除外するため、乾癬に特徴的でない皮膚病変について生検を行うこと。皮膚に悪性若しくは悪性前段階の変化がみられた患者に対しては、これらの病変を適切に治療した後かあるいは他に有効な治療法が無い場合に限ってネオオラルの投与を行うこと。 腎機能不全若しくは腎の器質的变化が生じることがあるので、投与開始後3ヵ月の間は血清クレアチニンの測定を2週間毎に定期的に行うこと。クレアチニンが安定していれば、その後、測定は1ヵ月おきに行うこと。クレアチニンが上昇し、2回以上の測定時に投与前値から30%以上上昇したままの場合、本剤を25～50%減量すること。これは、検査値が正常範囲の患者についても適用される。減量によっても1ヵ月以内に低下が認められない場合は、投与を中止すること。 アトピー性皮膚炎患者の場合、投与期間中は血清クレアチニンの測定を2週間毎に行うこと。 ネオオラルの減量若しくは適当な降圧剤の投与によってコントロール不能の血圧上昇がみられた場合は、ネオオラルの投与中止を勧める。 高齢患者については、生活に支障を来すほどの乾癬又はアトピー性皮膚炎がある場合にのみ投与し、腎機能を特に注意深くモニタリングすること。 ネオオラルの投与とそのモニタリングは、重篤な皮膚疾患の管理経験がある皮膚専門家の監督のもとに行うこと。 小児及び青少年の乾癬及びアトピー性皮膚炎の治療におけるネオオラルの安全性及び有効性は確立されておらず、適切な用量も明らかにされていない。 ネオオラル投与中の患者に対しては、紫外線Bの照射若しくはPUVA光化学療法を併用しないこと。 <u>アトピー性皮膚炎に関する使用上の注意の補足(「用法・用量」参照)</u> 進行性の単純ヘルペス感染はネオオラル投与開始前に明らかにできるようにしておくこと。しかし、重篤な感染ではなく治療期間中に生じた場合は投与を中止する必要はない。 黄色ブドウ球菌の皮膚感染はネオオラルの絶対的な禁忌ではないが、適当な抗菌剤でコントロールすること。シクロスポリンの血中濃度を上昇させる可能性のあることが知られている、経口エリスロマイシン(「<u>他剤との相互作用及びその他の相互作用</u>」参照)の投与は避けること。また、他に選択肢が無い場合は、シクロスポリンの血中濃度を慎重にモニタリングしなければならない。 良性リンパ節症は、通常はアトピー性皮膚炎の再燃に関連しており、自然に消失するか、疾患の全般的改善により消失する。シクロスポリンの投与中にリンパ節症が観察された場合は、定期的にモニタリングする必要がある。疾患の活動性が改善してもリンパ節症が持続している場合は、リンパ腫がないことを確認するための予防的措置として生検を実施すること。
-----------------------	--

4.4 警告及び使用上の注意	<u>関節リウマチに関する使用上の注意の補足(「用法・用量」参照)</u> シクロスポリンは腎機能を損なうことがあるので、投与開始前に少なくとも血清クレアチニンの測定を2回おこなうことによって信頼度の高い投与前値を確立し、投与開始後3ヵ月間は血清クレアチニンを2週間毎に測定すること。その後、測定は4週間毎に行うが、ネオオラルを増量する場合若しくは非ステロイド系の抗炎症剤の併用を開始したり増量したりする場合は、より頻繁にチェックを行う必要がある。シクロスポリンとNSAIDsの薬力学的相互作用によって腎機能に好ましくない影響が現れることがあるので、NSAIDsの投与を継続する場合は注意すること。 2回以上、血清クレアチニンが投与前値を30%以上上回ったままである場合は、ネオオラルを減量すること。血清クレアチニンが50%以上上昇した場合は、50%以上の減量が必須である。これは検査値が正常範囲の患者に対しても適用される。減量によっても1ヵ月以内には低下がみられなかった場合は、本剤の投与を中止すること。 本剤投与期間中に、適切な降圧剤の投与によってコントロールできない高血圧がみられた場合は投与が中止となることもある。 非ステロイド系の抗炎症剤とシクロスポリンを関節リウマチの患者に併用投与する場合は注意すること。また、詳細に前述したように、特に腎機能を慎重にモニタリングすること(「<u>他剤との相互作用及びその他の相互作用</u>」参照)。 非ステロイド系の抗炎症剤による副作用として肝毒性がみられることがあるので、関節リウマチの患者にネオオラルとこれらの薬剤を併用する際には、肝機能の定期的検査を行うこと。 関節リウマチの治療にシクロスポリンを使用する際は、慎重なモニタリングとフォローアップを必要とする。ネオオラルは必要な専門的技術と適切な設備、試験設備及び補助的な医学手段が得られる場合に限って使用すること。 関節リウマチ患者の場合、一般の患者と比較して悪性腫瘍の発現率が高くなる。疾患修飾薬を使用することによって、悪性腫瘍の危険性はさらに高くなる。関節リウマチの治療にシクロスポリンを使用した場合に、他の疾患修飾薬よりも悪性腫瘍の発現率が高くなるということとはなかった。 ネオオラルをメトトレキサートと併用する場合には、特別な注意が必要である。 <u>ネフローゼ症候群に関する使用上の注意の補足(「用法・用量」参照)</u> シクロスポリン投与中のネフローゼ症候群の患者には、他の免疫抑制剤投与時と同様にホジキンリンパ腫などの悪性腫瘍が発現することが報告されている。しかし、悪性腫瘍は疾患自体の病因とも関連しているであろう。 シクロスポリンによって腎機能が損なわれることがあるので、腎機能の測定を頻繁に行う必要がある。血清クレアチニンが、2回以上、測定した投与前値より30%以上上昇した場合は、ネオオラルを25～50%減量すること。腎機能の投与前値が異常であった患者の場合、危険度はより高くなる。このような患者に対しては初期投与量を2.5mg/kg/dayとし、きわめて慎重にモニタリングしなければならない。 原疾患として存在した腎疾患によって腎機能が変化するため、ネオオラル誘発性腎機能障害を検出するのが困難な場合がある。ネオオラルを1年以上長期投与する場合には、腎生検を1年毎に行い、腎疾患の進行と併発の可能性のあるネオオラルが関与する腎の形態学的変化の度合いを評価すること。 ネフローゼ症候群患者の治療にネオオラルを使用する際には、慎重なモニタリングとフォローアップを必要とする。ネオオラルは必要な専門的技術と適切な設備、試験設備、補助的な医学手段が得られる場合に限って提供すること。
-----------------------	---

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用	<u>食物との相互作用</u> グレープフルーツジュースの摂取により、シクロスポリンのバイオアベイラビリティが増加すると報告されている。 <u>薬物相互作用</u> シクロスポリンとの相互作用が報告されている多くの薬剤のうち、十分に立証され臨床的関連があるとみなされる相互作用を以下に列記する。 種々の薬剤がシクロスポリンの代謝に関わる酵素、特にチトクローム P450 を阻害又は誘導し、シクロスポリンの血漿中濃度又は全血中濃度を上昇又は低下させることが知られている。 <u>シクロスポリン濃度を低下させる薬剤</u> バルビツール酸系、カルバマゼピン、オキサカルバゼピン、フェニトイン、リファンピシン、オクトレオチド, orlistat, hypericum perforatum (セイヨウオトギリソウ, St John's Wort), チクロピジン, スルフィンピラゾン, テルビナフィン, ボセンタン。 <u>シクロスポリン濃度を上昇させる薬剤</u> マクロライド系抗生物質(主としてエリスロマイシン及びクラリスロマイシン), ケトコナゾール, フルコナゾール, イトラコナゾール, ボリコナゾール, ジルチアゼム, ニカルジピン, ベラパミル, メトクロプラミド, 経口避妊薬, ダナゾール, メチルプレドニゾロン(高用量), アロプリノール, アミオダロン, ウルソデオキシコール酸, プロテアーゼ阻害剤, イマチニブ, コルヒチン。 <u>その他の関連ある薬物相互作用</u> シクロスポリンと腎毒性相乗作用のある他の薬剤を併用する場合は注意を要する。アミノグリコシド(ゲンタマイシン, トブラマイシン等), アムホテリシン B, シプロフロキサシン, バンコマイシン, トリメトプリム(+スルファメトキサゾール), 非ステロイド性炎症剤(ジクロフェナク, ナプロキセン, スリンダク等), メルファラン, メトトレキサート(「警告及び使用上の注意」参照)。 ニフェジピンとシクロスポリンを併用した場合、歯肉過形成症の発現率はシクロスポリン単独投与時よりも高くなる可能性がある。 シクロスポリンとレルカニジピンを併用投与すると、レルカニジピンの AUC が 3 倍に増加し、シクロスポリンの AUC が 21%増加した。このため、シクロスポリンとレルカニジピンの併用投与は慎重に行うことが推奨される(「警告及び使用上の注意」参照)。 ジクロフェナクとシクロスポリンの併用は、ジクロフェナクのバイオアベイラビリティを増大させることが指摘されており、可逆性の腎機能障害が生じる可能性がある。ジクロフェナクのバイオアベイラビリティの増大は、その初回通過効果の低下が主な原因と考えられる。初回通過効果の低い非ステロイド性炎症剤(アセチルサリチル酸, その他)とシクロスポリンを併用すれば、バイオアベイラビリティの増大は生じないと考えられる。 また、シクロスポリンは、ジゴキシン, コルヒチン, プレドニゾロン及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン類)のクリアランスを低下させる可能性がある。 ジゴキシンを服用している一部の患者でシクロスポリンの投与開始後数日以内に重度のジギタリス毒性が認められている。
------------------------	--

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用	シクロスポリンの投与により HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン類）又はコルヒチンの筋毒性誘発作用が増強され、筋肉痛、脱力感、筋炎、ときに横紋筋融解などを生じることがある。シクロスポリンをスタチンと併用投与する場合には、減量が必要になる場合があるため、各スタチン剤の製品情報を参照すること。特にロスバスタチンとシクロスポリンの併用を避けること（「禁忌」参照）。 エベロリムス又はシロリムスを標準量シクロスポリン（マイクロエマルジョン製剤）と併用した試験で血清クレアチニンの増加が観察された。多くの場合、この影響はシクロスポリンを減量すると回復する。シクロスポリンの薬物動態に対するエベロリムス及びシロリムスの影響はごくわずかであった。シクロスポリンを併用投与すると、エベロリムス及びシロリムスの血中濃度が大幅に増加する。 カリウム保持性の薬物（例：カリウム保持性利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬）又はカリウムを含有する薬物と併用すると、血清カリウムが大幅に増加する可能性があるため、注意が必要である（「警告及び使用上の注意」項参照）。 推奨事項 シクロスポリンとの相互作用が知られている薬剤との併用が避けられない場合は、以下の基本的推奨事項に従うこと。 腎毒性の相乗作用を示す可能性のある薬剤を併用している間は、腎機能の慎重なモニタリング(特に血清クレアチニン)を実施する。重大な腎機能障害が生じた場合は、併用薬の投与量を減量するか代替薬を検討する。 臓器移植患者では、フィブリン酸誘導体（例：ベザフィブラート、フェノフィブラート）の併用投与後に（血清クレアチニン増加を伴う）著明な可逆性の腎機能障害が散発的に報告されている。このため、これらの患者では腎機能を注意深くモニタリングしなければならない。著明な腎機能障害が生じた場合にはフィブリン酸誘導体の投与を中止すること。 シクロスポリンのバイオアベイラビリティを増大又は低下させることが知られている薬剤：移植患者ではシクロスポリン濃度を頻回に測定し、必要な場合、特に併用薬の導入時又は投与中止時にはシクロスポリンの用量調節が求められる。移植以外の患者におけるシクロスポリンの血中濃度モニタリングは、シクロスポリンの血中濃度と臨床効果の相関が十分に確認されていないため、その有用性には疑問がある。シクロスポリン濃度を上昇させることが知られている薬剤を併用する場合は、血中濃度測定よりも腎機能評価及びシクロスポリン起因性の副作用の慎重なモニタリングが適切と考えられる。 シクロスポリンの副作用として歯肉過形成症を生じた患者には、ニフェジピンを併用しない。 強力な初回通過効果が知られている非ステロイド性抗炎症剤(ジクロフェナク他)を使用する場合は、シクロスポリン非投与例よりも低用量を用いる。ジクロフェナクとシクロスポリンを併用する場合は、ジクロフェナクの投与量を約半分に減量する（「用法・用量」参照）。 ジゴキシン、コルヒチン又は HMG-CoA 還元酵素阻害薬とシクロスポリンを併用する場合は、薬剤の毒性症状を早期に検出して投与量の減量や投与中止を行うことができるように慎重な臨床観察が必要である。
-------------------------------	--

4.6 妊婦及び授乳婦への投与	シクロスポリンは、動物に催奇形性を生じなかった。現在のところ、ネオオーラルでは使用経験はなく、サンディミュンでも使用経験が限られている。しかし、臓器移植に関して得られたデータから他の免疫抑制療法と比較すると、シクロスポリン投与によって妊娠の経過及び転帰における有害事象発現の危険性の増加はみられなかった。しかし、妊婦を対象とした適切かつ十分な比較対照試験は行われていない。したがって、シクロスポリンは胎児に対する危険性よりも有益性が優る場合に限って妊婦に対して使用すること。 シクロスポリンは乳汁中に移行する。したがって、ネオオーラルの投与を受けている母親には授乳させないこと。
4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響	車の運転及び機械の操作に対する影響を示すデータはない。
4.8 副作用	シクロスポリンの投与に起因する副作用の多くは用量依存性であり、用量の減量によって改善する。様々な適応症における全体的な副作用の種類は、基本的に同じであるが、発現率及び重症度には差がある。移植患者では、移植以外の適応例に比べて移植後の初回用量が大きく、維持療法期間が長いいため、副作用はより頻回に認められ重症度も全体的に高い。 発現率の推定値：きわめて高頻度$\geq 10\%$，高頻度$\geq 1\% \sim < 10\%$，低頻度$\geq 0.1 \sim < 1\%$，まれ$\geq 0.01\% \sim < 0.1\%$，きわめてまれ$< 0.01\%$ <u>感染症および寄生虫症：</u> シクロスポリンによる治療法及びシクロスポリンを含む治療法、並びにその他の免疫抑制剤による治療法を受けている患者は感染（ウイルス性、細菌性、真菌性、寄生虫性）の発生リスクが高い（「警告及び使用上の注意」参照）。全身性感染及び限局性感染の両方が生じる可能性があるほか、既存の感染が悪化する可能性がある。また、死亡の転帰が報告されている。固形臓器移植患者に関する長期の市販後調査期間中に観察された最も重要な感染は以下のとおりであった： きわめて高頻度：細気管支炎の症例を含む下気道感染，尿路感染，サイトメガロウイルス感染，上気道感染 高頻度：敗血症，ヘルペス感染，カンジダ感染 <u>良性、悪性および詳細不明の新生物：</u> 悪性腫瘍及びリンパ増殖性障害（リンパ腫を含む）の発生リスクの増大（一部では死亡が報告されている）は、使用する免疫抑制剤の種類よりも、免疫抑制療法の強さ及び実施期間に関連しているものと考えられる（「警告及び使用上の注意」参照）。長期の市販後調査期間中に最も高頻度に観察された新生物は以下のとおりであった： 高頻度：皮膚乳頭腫，基底細胞癌，皮膚有棘細胞癌，ボーエン病，リンパ増殖性障害 低頻度：脂漏性角化症，黒色腫，扁平上皮癌 <u>血液・リンパ系障害：</u> 低頻度：貧血，血小板減少 まれ：微小血管症性溶血性貧血，溶血性尿毒症症候群 <u>内分泌系障害：</u> まれ：月経障害，女性型乳房

4.8 副作用	<u>代謝・栄養障害：</u> きわめて高頻度：高脂血症，高コレステロール血症 高頻度：高尿酸血症，高カリウム血症，低マグネシウム血症 まれ：高血糖 <u>神経系障害：</u> きわめて高頻度：振戦，頭痛 高頻度：知覚異常 低頻度：特に肝移植患者における痙攣，錯乱，失見当識，反応性低下，激越，不眠症，視力障害，皮質盲，昏睡，不全麻痺，小脳失調などの脳症又は脱髄の徴候 まれ：運動性多発神経障害 きわめてまれ：良性頭蓋内圧亢進によるうっ血乳頭など視神経乳頭浮腫で視力障害を伴うことあり <u>心血管系障害：</u> きわめて高頻度：血圧上昇 <u>消化器系障害：</u> 高頻度：食欲不振，悪心，嘔吐，腹痛，下痢，歯肉肥厚 <u>肝・胆道障害：</u> 高頻度：肝機能不全 まれ：膵炎 <u>皮膚および皮膚組織の障害：</u> 高頻度：多毛症 低頻度：アレルギー性発疹 <u>筋骨格系，結合組織および骨の障害：</u> 高頻度：筋痙攣，筋痛 まれ：筋脱力，ミオパシー <u>腎および泌尿器系の障害：</u> きわめて高頻度：腎機能不全（「警告及び使用上の注意」参照） <u>全身障害および投与部位症状：</u> 高頻度：疲労 低頻度：浮腫，体重増加
4.9 過量投与	ネオーラルの急激な過量投与例は報告されておらず，サンディミュンでのわずかな報告例しかない。対症療法と一般的な補助療法が，全ての過量投与例について行われた。服用後数時間以内では強制嘔吐が有効である。腎毒性の徴候がみられることがあり，投与中止によって回復すると考えられる。シクロスポリンを多量に透析することは不可能で，活性炭による血液還流によっても十分には浄化されない。推奨用量以上のシクロスポリンの投与を受けた患者，あるいはシクロスポリンのトラフ値が高い患者に，高血圧と痙攣が生じたとの報告がなされている。したがって，過量投与の際にはこのような症状が生じることが予測される。
改訂年月日	2008年4月14日

表 1.6.2-2 CCDS の概略

販売名	SANDIMMUN NEORAL [®]
-----	-------------------------------

[illegible]

-------------	--

The diagram consists of a vertical white bar on the left side of the frame. This bar is divided into two sections by a horizontal line. The upper section contains a thick black horizontal bar positioned towards the top. The lower section contains a small black square positioned towards the bottom. To the right of the white bar is a large, solid black rectangular area that occupies the majority of the right half of the image.

[illegible]

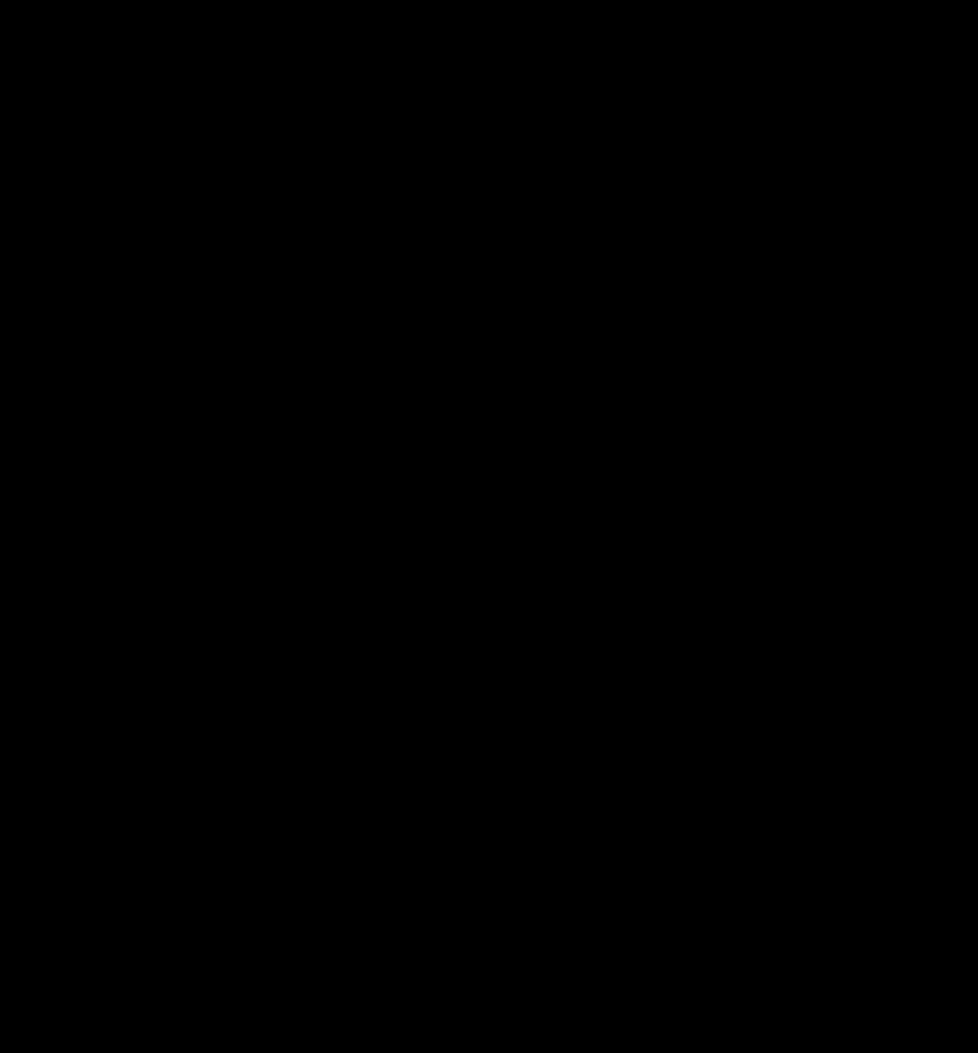
[illegible]

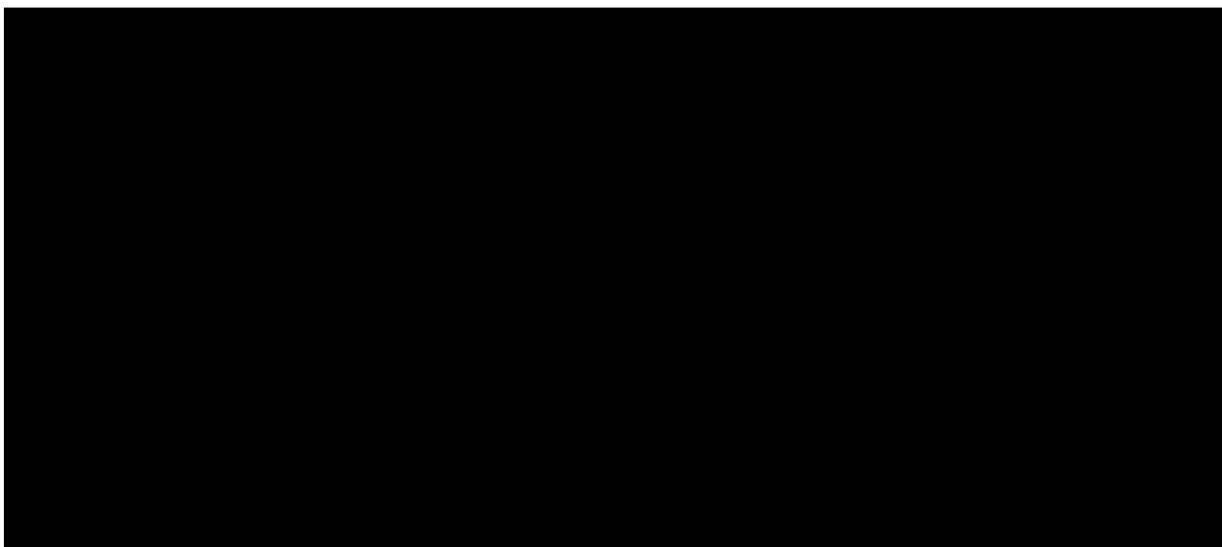
A large black rectangular area, likely a redacted section of the document. It occupies the central portion of the page, extending from the top margin down to the bottom margin, and across most of the width. The black area is solid and uniform in color.

A large black rectangular area, likely a redacted image or a placeholder. It occupies the central portion of the page, below the header and above the footer. The black area is uniform in color and has sharp edges, suggesting it might be a solid black box used for redaction or as a design element.

[illegible]

[illegible]





イギリスの添付文書

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

NEORAL Soft Gelatin Capsules 50mg (ciclosporin*, also known as ciclosporin A) -
Immunosuppressive agent

*INN

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

NEORAL Soft Gelatin Capsules containing 50mg ciclosporin.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Yellow-white, oblong soft gelatin capsules marked 'NVR 50mg'.

NEORAL Soft Gelatin Capsules are for oral administration.

NEORAL is an improved pharmaceutical form of the active ingredient ciclosporin. NEORAL is a pre-concentrate formulation of ciclosporin which undergoes a microemulsification process in the presence of water, either in the form of a beverage or in the form of the gastrointestinal fluid. NEORAL reduces the intra-patient variability of pharmacokinetic parameters, with a more consistent absorption profile and less influence of concomitant food intake and the presence of bile. In pharmacokinetic and clinical studies it has been demonstrated that the correlation between trough concentration (C_{min}) and total exposure (AUC) is significantly stronger when ciclosporin is given as NEORAL than when it is given as SANDIMMUN. NEORAL therefore allows greater predictability and consistency of ciclosporin exposure.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Transplantation indications

Organ transplantation

Prevention of graft rejection following kidney, liver, heart, combined heart-lung, lung or pancreas transplants.

Treatment of transplant rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents.

Bone marrow transplantation

Prevention of graft rejection following bone marrow transplantation and prophylaxis of graft-versus-host disease (GVHD).

Treatment of established graft-versus-host disease (GVHD).

Non-transplantation indications

Psoriasis

NEORAL Soft Gelatin Capsules are indicated in patients with severe psoriasis in whom conventional therapy is ineffective or inappropriate.

Atopic dermatitis

NEORAL Soft Gelatin Capsules are indicated for the short term treatment (8 weeks) of patients with severe atopic dermatitis in whom conventional therapy is ineffective or inappropriate.

Rheumatoid arthritis

NEORAL Soft Gelatin Capsules are indicated for the treatment of severe, active rheumatoid arthritis in patients in whom classical, slow-acting anti-rheumatic agents are inappropriate or ineffective.

Nephrotic syndrome

NEORAL Soft Gelatin Capsules are indicated for the treatment of steroid dependent or steroid resistant nephrotic syndrome (associated with adverse prognostic features) due to minimal change glomerulonephritis, focal segmental glomerulosclerosis or membranous glomerulonephritis in both adults and children.

4.2 Posology and method of administration

Dosage

Following initiation of treatment with NEORAL, due to the different bioavailabilities of the different oral ciclosporin formulations, patients should not be transferred to any other oral formulation of ciclosporin without appropriate monitoring of ciclosporin blood concentrations, serum creatinine levels and blood pressure. This does not apply to the conversion between NEORAL Soft Gelatin Capsules and NEORAL Solution as these two forms are bioequivalent.

Due to the differences in bioavailability between different oral formulations of ciclosporin, it is important that prescribers, pharmacists and patients be aware that substitution of NEORAL with any other oral formulation of ciclosporin is not recommended as this may lead to alterations in ciclosporin blood levels. For this reason it may be appropriate to prescribe by brand.

Transplantation indications

Organ transplantation

Treatment with NEORAL Soft Gelatin Capsules should be initiated within 12 hours before transplantation at a dose of 10 to 15mg/kg body weight given in two divided doses.

As a general rule, treatment should continue at a dose of 10 to 15mg/kg per day given in two divided doses for one to two weeks post-operatively. Dosage should then be gradually reduced until a maintenance dose of about 2 to 6mg/kg per day is reached. This total daily dose should be given in two divided doses. Dosage should be adjusted by monitoring

ciclosporin trough levels and kidney function (see **ADMINISTRATION and PRECAUTIONS**).

When NEORAL is given with other immunosuppressants (e.g. with corticosteroids or as part of a triple or quadruple drug therapy), lower doses (e.g. 3 to 6mg/kg per day given orally in two divided doses) may be used for the initial treatment. For trough level monitoring, whole blood is preferred, measured by a specific analytical method. Target trough concentration ranges depend on organ type, time after transplantation and immunosuppressive regimen.

The use of SANDIMMUN Concentrate for Intravenous Infusion is recommended only in organ transplant patients who are unable to take SANDIMMUN/NEORAL orally (e.g. shortly after surgery) or in whom the absorption of the oral forms might be impaired such as during episodes of gastrointestinal disturbances. It is recommended, however, that patients be transferred to NEORAL therapy as soon as the given circumstances allow (please refer to SANDIMMUN data sheet/SmPC for prescribing information on SANDIMMUN Concentrate for I.V. Infusion).

Bone marrow transplantation/prevention and treatment of graft-versus-host-disease (GVHD)

SANDIMMUN Concentrate for Intravenous Infusion is usually preferred for initiation of therapy, although NEORAL Soft Gelatin Capsules may be used (please refer to SANDIMMUN data sheet/SmPC for prescribing information on SANDIMMUN Concentrate for I.V. Infusion).

Maintenance treatment should continue using NEORAL Soft Gelatin Capsules at a dosage of 12.5mg/kg per day, given in two divided doses, for at least three and preferably six months before tailing off to zero. In some cases it may not be possible to withdraw NEORAL until a year after bone marrow transplantation. Higher doses of NEORAL or the use of SANDIMMUN Concentrate for Intravenous Infusion may be necessary in the presence of gastro-intestinal disturbances which might decrease absorption.

If NEORAL Soft Gelatin Capsules are used to initiate therapy, the recommended dose is 12.5 to 15mg/kg per day, given in two divided doses, starting on the day before transplantation.

If GVHD develops after NEORAL is withdrawn it should respond to reinstitution of therapy. Low doses of NEORAL should be used for mild, chronic GVHD.

Non-transplantation indications

Psoriasis

(Refer also to Additional precautions in psoriasis and atopic dermatitis section)

Due to the variability of this condition, treatment must be individualised. To induce remission, the recommended initial dose of NEORAL is 2.5mg/kg a day given orally in two divided doses. If there is no improvement after 1 month, the daily dose may be gradually increased, but should not exceed 5mg/kg. Treatment should be discontinued if sufficient response is not achieved within 6 weeks on a daily basis of 5mg/kg per day, or if the effective dose is not compatible with the safety guidelines given below (see **PRECAUTIONS**). Initial doses of 5mg/kg per day of NEORAL are justified in patients whose condition requires rapid improvement.

For *maintenance treatment*, NEORAL dosage must be individually titrated to the lowest effective level, and the dosage should not exceed 5mg/kg per day, given orally in two divided doses.

Some clinical data are available which provide evidence that once satisfactory response is achieved, NEORAL may be discontinued and subsequent relapse managed with re-introduction of NEORAL at the previous effective dose. In some patients continuous maintenance therapy may be necessary.

Atopic dermatitis

*(Refer also to **Additional precautions in atopic dermatitis section**)*

The recommended dose range for NEORAL is 2.5-5mg/kg per day given orally in two divided doses for a maximum of 8 weeks. If a starting dose of 2.5mg/kg/day does not achieve a good initial response within 2 weeks the dose may be rapidly increased to a maximum of 5mg/kg per day. In very severe cases rapid and adequate control of disease is more likely with a starting dose of 5mg/kg per day, given orally in two divided doses.

Rheumatoid arthritis

*(Refer also to **Additional precautions in rheumatoid arthritis section**)*

It is recommended that initiation of NEORAL therapy should take place over a period of 12 weeks. For the first 6 weeks of treatment, the recommended dose is 2.5mg/kg per day, given orally in two divided doses. If the clinical effect is considered insufficient, the daily dose may be increased gradually as tolerability permits, but should not exceed 4mg/kg per day.

If, after 3 months of treatment at the maximum permitted or tolerable dose the response is considered inadequate, treatment should be discontinued.

For maintenance treatment the dose has to be titrated individually according to tolerability.

NEORAL can be given in combination with low-dose corticosteroids. Pharmacodynamic interactions can occur between ciclosporin and NSAIDs and therefore this combination should be used with care (see **Additional precautions in rheumatoid arthritis section** and **INTERACTIONS WITH OTHER MEDICAMENTS AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS section**).

Long-term data on the use of ciclosporin in the treatment of rheumatoid arthritis are still limited. Therefore, it is recommended that patients are re-evaluated after 6 months of maintenance treatment and therapy only continued if the benefits of treatment outweigh the risks.

Nephrotic syndrome

*(Refer also to **Additional precautions in nephrotic syndrome section**)*

To induce remission, the recommended dose is 5mg/kg per day given orally in two divided doses for adults and 6mg/kg per day given orally in two divided doses for children if, with the exception of proteinuria, renal function is normal. In patients with impaired renal function, the initial dose should not exceed 2.5mg/kg per day orally.

In focal segmental glomerulosclerosis, the combination of NEORAL and low dose corticosteroids may be of benefit.

In the absence of efficacy after 3 months treatment for minimal change glomerulonephritis and focal segmental glomerulosclerosis or 6 months treatment for membranous glomerulonephritis, NEORAL therapy should be discontinued.

For maintenance treatment the maximum recommended dose is 5mg/kg per day orally in adults or 6mg/kg per day orally in children. The doses need to be slowly reduced individually according to efficacy (proteinuria) and safety (primarily serum creatinine), to the lowest effective level.

Long-term data of ciclosporin in the treatment of nephrotic syndrome are limited. However, in clinical trials patients have received treatment for 1 to 2 years. Long-term treatment may be considered if there has been a significant reduction in proteinuria with preservation of creatinine clearance and provided adequate precautions are taken (see ***Additional precautions in nephrotic syndrome section***).

Conversion of transplant patients from SANDIMMUN Soft Gelatin Capsules or Oral Solution to NEORAL

Ciclosporin absorption from SANDIMMUN oral formulations is highly variable and the relationship between SANDIMMUN dose and ciclosporin exposure (AUC) is non-linear. In contrast with NEORAL the absorption of ciclosporin is less variable and the correlation between ciclosporin trough concentrations and exposure is much stronger than with SANDIMMUN.

For converting patients from SANDIMMUN to NEORAL an initial mg for mg conversion from SANDIMMUN to NEORAL is recommended with subsequent dose titration if required. Available data confirm that following this initial mg for mg conversion, comparable trough concentrations of ciclosporin in whole blood are achieved, maintaining adequate immunosuppression. In many patients, higher peak concentrations (C_{max}) and an increased exposure to the drug (AUC) may occur. In a small proportion of patients headache and paraesthesia may occur during transfer from SANDIMMUN to NEORAL, presumably related to higher exposure to ciclosporin. No additional adverse events, including renal dysfunction, however, were observed due to these changes in pharmacokinetic parameters during long-term treatment. In a small percentage of patients, these changes may be more marked and of clinical significance. Their magnitude depends largely on the individual ability to absorb ciclosporin from the originally used SANDIMMUN. In these patients, dose reduction should be undertaken to achieve the appropriate trough concentration range.

Long-term clinical data in renal transplant patients have demonstrated that a large proportion of patients previously on SANDIMMUN therapy can be maintained at the same dose of NEORAL as with SANDIMMUN.

All patients should be monitored according to the following recommendations:

- a) Preconversion (i.e. on SANDIMMUN): Measure ciclosporin trough concentration, serum creatinine and blood pressure.
- b) Day 1: Convert the patient to the same daily dose of NEORAL as was previously used with oral SANDIMMUN (i.e. on a mg to mg basis).
- c) Day 4-7 post conversion: Follow-up visit to measure ciclosporin trough concentration, serum creatinine and blood pressure.
- d) Subsequent follow-up: Depending on the findings on review at day 4-7, subsequent follow-up visits may need to be arranged (e.g. week 2 and week 4) in the first 12 week period after conversion to NEORAL. During these visits, ciclosporin trough

concentrations, serum creatinine and blood pressure should be measured and dependent on these measurements the dose of NEORAL adjusted accordingly.

Further information on conversion can be obtained via the NEORAL Helpline (01276 698494)

Conversion of non-transplant (i.e. psoriasis, atopic dermatitis, rheumatoid arthritis, nephrotic syndrome) patients from SANDIMMUN Soft Gelatin Capsules or Oral Solution to NEORAL

Ciclosporin absorption from SANDIMMUN oral formulations is highly variable and the relationship between SANDIMMUN dose and ciclosporin exposure (AUC) is non-linear. In contrast with NEORAL the absorption of ciclosporin is less variable.

With equivalent doses following conversion from SANDIMMUN to NEORAL, higher peak concentrations (C_{max}) and an increased exposure to the drug (AUC) may occur. In a small percentage of patients, these changes may be more marked and of clinical significance. Their magnitude depends largely on the individual ability to absorb ciclosporin from the originally used SANDIMMUN. Therefore, the clinical status of each patient should be assessed prior to initiating NEORAL therapy.

It is recommended that where any potential loss of efficacy results in considerable risk to the patients (e.g. rheumatoid arthritis), conversion from SANDIMMUN to NEORAL is on a mg for mg basis. In other patients, the lowest recommended starting dose of NEORAL is recommended initially with appropriate dose titration according to clinical response, serum creatinine and blood pressure levels.

All patients converting on a mg for mg basis should be monitored according to the following recommendations:-

- a) Preconversion (i.e. on SANDIMMUN): Measure serum creatinine and blood pressure.
- b) Day 1: Start the patient with the same daily dose of NEORAL as was previously used with oral SANDIMMUN (i.e. on a mg for mg basis).
- c) Week 2: Measure serum creatinine and blood pressure and consider reducing the dose of NEORAL if either parameter significantly exceeds the preconversion level.
- d) Week 4: Measure serum creatinine and blood pressure and consider reducing the dose of NEORAL if either parameter significantly exceeds the preconversion level.
- e) Week 8: Measure serum creatinine and blood pressure and consider reducing the dose of NEORAL if either parameter significantly exceeds the preconversion level.
- f) Week 12: Measure serum creatinine and blood pressure and consider reducing the dose of NEORAL if either parameter significantly exceeds the preconversion level.

If, on more than one measurement, the serum creatinine increases more than 30% above the pre-SANDIMMUN baseline, the dose of NEORAL should be decreased (see ***Additional precautions for psoriasis, atopic dermatitis, rheumatoid arthritis and nephrotic syndrome sections***).

Administration

The total daily dosage of NEORAL Soft Gelatin Capsules should always be given in two divided doses. NEORAL Soft Gelatin Capsules should be taken with a mouthful of water and should then be swallowed whole.

Owing to its possible interference with the P450-dependent enzyme system, grapefruit or grapefruit juice should not be ingested for 1 hour prior to dose administration.

Use in the Elderly

There is currently no experience with NEORAL in the elderly. However, no particular problems have been reported following the use of ciclosporin at the recommended dose. However, factors sometimes associated with ageing, in particular impaired renal function, make careful supervision essential and may necessitate dosage adjustment.

Use in Children

There is currently no experience with NEORAL in young children. However, transplant recipients from three months of age have received ciclosporin at the recommended dosage with no particular problems although at dosages above the upper end of the recommended range children seem to be more susceptible to fluid retention, convulsions and hypertension. This responds to dosage reduction.

4.3 Contraindications

Known hypersensitivity to ciclosporin. NEORAL is contraindicated in psoriatic and atopic dermatitis patients with abnormal renal function, uncontrolled hypertension, uncontrolled infections or any kind of malignancy other than that of the skin (see Section 4.4).

NEORAL is contraindicated in rheumatoid arthritis patients with abnormal renal function, uncontrolled hypertension, uncontrolled infections or any kind of malignancy.

NEORAL should not be used to treat rheumatoid arthritis in patients under the age of 18 years.

NEORAL is contraindicated in nephrotic syndrome patients with uncontrolled hypertension, uncontrolled infections, or any kind of malignancy.

Concomitant use of tacrolimus is specifically contraindicated.

Concomitant use of rosuvastatin is specifically contraindicated (see Section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Precautions

Ciclosporin can impair renal function. Close monitoring of serum creatinine and urea is required and dosage adjustment may be necessary. Increases in serum creatinine and urea occurring during the first few weeks of ciclosporin therapy are generally dose-dependent and reversible and usually respond to dosage reduction. During long-term treatment, some patients may develop structural changes in the kidney (e.g. interstitial fibrosis) which, in renal transplant recipients, must be distinguished from chronic rejection.

In elderly patients, renal function should be monitored with particular care.

Ciclosporin may also affect liver function and dosage adjustment, based on the results of bilirubin and liver enzyme monitoring, may be necessary.

Ciclosporin enhances the risk of hyperkalaemia, especially in patients with renal dysfunction. Caution is also required when ciclosporin is co-administered with potassium sparing drugs (e.g. potassium sparing diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists) and potassium containing drugs as well as in patients on a potassium rich diet (see Section 4.5). Control of potassium levels in these situations is advisable.

Ciclosporin enhances the clearance of magnesium. This can lead to symptomatic hypomagnesaemia, especially in the peri-transplant period. Control of serum magnesium levels is therefore recommended in the peri-transplant period, particularly in the presence of neurological symptom/signs. If considered necessary, magnesium supplementation should be given.

Caution is required in treating patients with hyperuricaemia.

Ciclosporin increases the risk of malignancies including lymphomas, skin and other tumours. The increased risk appears to be related to the degree and duration of immunosuppression rather than to the specific use of ciclosporin. Hence a treatment regimen containing immunosuppressants should be used with caution as this could lead to lymphoproliferative disorders and solid organ tumours, some with reported fatalities.

In view of the potential risk of skin malignancy, patients on NEORAL should be warned to avoid excess ultraviolet light exposure.

Ciclosporin predisposes patients to infection with a variety of pathogens including bacteria, parasites, viruses and other opportunistic pathogens. This appears to be related to the degree and duration of immunosuppression rather than to the specific use of ciclosporin. As this can lead to a fatal outcome, effective pre-emptive and therapeutic strategies should be employed particularly in patients on multiple long-term immunosuppressive therapy.

There are differences in bioavailability between different oral formulations of ciclosporin, however NEORAL Soft Gelatin Capsules are bioequivalent to NEORAL Oral Solution.

Regular monitoring of blood pressure is required during treatment with ciclosporin. If hypertension develops, appropriate anti-hypertensive treatment must be instituted.

Ciclosporin can induce a reversible increase in blood lipids. It is therefore advisable to perform lipid determinations before treatment and thereafter as appropriate.

Ciclosporin may increase the risk of Benign Intracranial Hypertension. Patients presenting with signs of raised intracranial pressure should be investigated and if Benign Intracranial Hypertension is diagnosed, ciclosporin should be withdrawn due to the possible risk of permanent visual loss.

During treatment with ciclosporin, vaccination may be less effective; the use of live attenuated vaccines should be avoided.

Caution should be observed while co-administering lercanidipine with ciclosporin (see Section 4.5).

Additional precautions in psoriasis and atopic dermatitis (see also Section 4.2)

Careful dermatological and physical examinations, including measurements of blood pressure and renal function on at least two occasions prior to starting therapy should be performed to establish an accurate baseline status.

Development of malignancies (particularly of the skin) have been reported in psoriatic patients treated with ciclosporin as well as during treatment with conventional therapy. A search for all forms of pre-existing tumours, including those of the skin and cervix should be carried out. Skin lesions which are not typical for psoriasis should be biopsied before starting NEORAL treatment to exclude skin cancers, mycosis fungoides or other pre-malignant disorders. Patients with malignant or pre-malignant alterations of the skin should be treated with NEORAL only after appropriate treatment of such lesions and only if no other option for successful therapy exists.

Because of the possibility of renal dysfunction or renal structural changes, serum creatinine should be measured at two weekly intervals during the first three months of therapy. Thereafter, if creatinine remains stable, measurements should be made at monthly intervals. If serum creatinine increases and remains increased to more than 30% above baseline at more than one measurement, NEORAL dosage must be reduced by 25 to 50%. These recommendations apply even if the patient's values still lie within the laboratory's normal range. If dosage reduction is not successful in reducing levels within one month, NEORAL treatment should be discontinued.

In atopic dermatitis patients serum creatinine should be measured at two weekly intervals throughout the treatment period.

If hypertension develops which cannot be controlled by NEORAL dosage reduction or appropriate antihypertensive therapy, discontinuation of NEORAL is recommended.

Elderly patients should be treated only in the presence of disabling psoriasis or atopic dermatitis, and renal function should be monitored with particular care.

NEORAL treatment and its monitoring should be carried out under the supervision of a dermatologist experienced in the management of severe skin diseases.

The safety and efficacy of NEORAL has not been established for the treatment of psoriasis or atopic dermatitis in children and adolescents, and an appropriate dose has not been defined.

Patients on NEORAL should not receive concomitant therapeutic ultraviolet B irradiation or PUVA photochemotherapy.

Additional precautions in atopic dermatitis (see also Section 4.2)

Active Herpes simplex infections should be allowed to clear before initiating treatment with NEORAL but are not necessarily a reason for drug withdrawal if they occur during treatment unless infection is severe.

Skin infections with *Staphylococcus aureus* are not an absolute contra-indication for NEORAL therapy but should be controlled with appropriate antibacterial agents. Oral erythromycin, known to have the potential to increase the blood concentration of ciclosporin (see Section 4.5) should be avoided or, if there is no alternative, its concomitant use must be accompanied by close monitoring of the blood levels of ciclosporin.

Benign lymphadenopathy is commonly associated with flares in atopic dermatitis, and invariably disappears spontaneously or with general improvement in the disease. Lymphadenopathy observed on treatment with ciclosporin should be regularly monitored. Lymphadenopathy which persists despite improvement in disease activity should be examined by biopsy as a precautionary measure to ensure the absence of lymphoma.

Additional precautions in rheumatoid arthritis (see also Section 4.2)

Since ciclosporin can impair renal function, a reliable baseline level of serum creatinine should be established by at least two measurements prior to treatment, and serum creatinine should be monitored at 2 weekly intervals during the first 3 months of therapy. Thereafter, measurements can be made every 4 weeks, but more frequent checks are necessary when the NEORAL dose is increased or concomitant treatment with a non-steroidal anti-inflammatory drug is initiated or its dosage increased. Because the pharmacodynamic interaction between ciclosporin and NSAIDs may adversely affect renal function, caution should be exercised if NSAID therapy is to be continued.

If the serum creatinine remains increased by more than 30% above baseline at more than one measurement, the dosage of NEORAL should be reduced. If the serum creatinine increases by more than 50%, a dosage reduction by 50% is mandatory. These recommendations apply even if the patient's values still lie within the laboratory normal range. If dosage reduction is not successful in reducing levels within one month, NEORAL treatment should be discontinued.

Discontinuation of the drug may also become necessary if hypertension developing during NEORAL therapy cannot be controlled by appropriate antihypertensive therapy.

The combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs and ciclosporin should be used with caution in patients with rheumatoid arthritis and should be accompanied by particularly close monitoring of renal function as detailed above. (Please also see Section 4.5).

As hepatotoxicity is a potential side effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs, regular monitoring of hepatic function is advised when NEORAL is co-administered with these drugs in rheumatoid arthritis patients.

The use of ciclosporin therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis requires careful monitoring and follow-up. NEORAL should only be used provided that the necessary expertise and adequate equipment, laboratory and supportive medical resources are available.

Patients with rheumatoid arthritis have an increased incidence of malignancies compared to the general population. Use of disease modifying drugs increases the risk of malignancy further. The use of ciclosporin in the treatment of rheumatoid arthritis has not been shown to increase the incidence of malignancies more than other disease-modifying drugs.

Special caution should be observed if NEORAL is used in combination with methotrexate.

Additional precautions in nephrotic syndrome: (see also Section 4.2)

Development of malignancies, (including Hodgkin's lymphoma) has occasionally been reported in nephrotic syndrome patients treated with ciclosporin, as well as during treatment with other immunosuppressive agents. However, malignancy may be related to the pathogenesis of the disease.

Since ciclosporin can impair renal function, it is necessary to assess renal function frequently and if the serum creatinine remains increased by more than 30% above baseline at more than one measurement, to reduce the dosage of NEORAL by 25-50%. Patients with abnormal baseline renal function are at higher risk. They should initially be treated with 2.5mg/kg per day orally and must be monitored very carefully.

In some patients it may be difficult to detect NEORAL-induced renal dysfunction because of changes in renal function related to the underlying renal disease. If NEORAL is indicated for more than one year in the long-term management, then renal biopsies should be performed at 1 yearly intervals to assess the progression of the renal disease and the extent of any NEORAL-associated changes in the renal morphology that may co-exist.

The use of NEORAL therapy for the treatment of patients with nephrotic syndrome requires careful monitoring and follow-up. NEORAL should only be used provided that the necessary expertise and adequate equipment, laboratory and supporting medical resources are available.

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interactions

Food interactions

The concomitant intake of grapefruit juice has been reported to increase the bioavailability of ciclosporin.

Drug interactions

Of the many drugs reported to interact with ciclosporin, those for which the interactions are adequately substantiated and considered to have clinical implications are listed below.

Various agents are known to either increase or decrease plasma or whole blood ciclosporin levels usually by inhibition or induction of enzymes involved in the metabolism of ciclosporin, in particular cytochrome P450.

Drugs that decrease ciclosporin levels:

Barbiturates, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin; rifampicin; octreotide; orlistat; hypericum perforatum (St John's Wort); ticlopidine, sulfapyrazone, terbinafine, bosentan.

Drugs that increase ciclosporin levels:

Macrolide antibiotics (e.g. erythromycin and clarithromycin); ketoconazole, fluconazole, itraconazole; voriconazole, diltiazem, nifedipine, verapamil; metoclopramide; oral contraceptives; danazol; methylprednisolone (high dose); allopurinol; amiodarone; ursodeoxycholic acid; protease inhibitors, imatinib; colchicine.

Other relevant drug interactions

Care should be taken when using ciclosporin together with other drugs that exhibit nephrotoxic synergy such as: aminoglycosides (including gentamicin, tobramycin), amphotericin B, ciprofloxacin, vancomycin, trimethoprim (+ sulfamethoxazole); non-steroidal anti-inflammatory drugs (including diclofenac, naproxen, sulindac); melphalan, methotrexate (see Section 4.4).

Concomitant use with tacrolimus should be avoided due to increased potential for nephrotoxicity.

The concurrent administration of nifedipine with ciclosporin may result in an increased rate of gingival hyperplasia compared with that observed when ciclosporin is given alone.

Following concomitant administration of ciclosporin and lercanidipine, the AUC of lercanidipine was increased threefold and the AUC of ciclosporin was increased 21%. Therefore caution is recommended when co-administering ciclosporin together with lercanidipine (see section 4.4 Special warnings and precautions for use).

The concomitant use of diclofenac and ciclosporin has been found to result in a significant increase in the bioavailability of diclofenac, with the possible consequence of reversible renal

function impairment. The increase in the bioavailability of diclofenac is most probably caused by a reduction of its first-pass effect. If non-steroidal anti-inflammatory drugs with a low first-pass effect (e.g. acetylsalicylic acid) are given together with ciclosporin, no increase in their bioavailability is to be expected.

Ciclosporin may reduce the clearance of digoxin, colchicine, prednisolone and HMG-CoA reductase inhibitors (statins).

Severe digitalis toxicity has been seen within days of starting ciclosporin in several patients taking digoxin.

Administration of ciclosporin may enhance the potential of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and colchicine to induce muscular toxicity e.g. muscle pain and weakness, myositis and occasionally rhabdomyolysis. If ciclosporin is to be concomitantly administered with a statin then the prescriber should refer to the product information for the relevant statin as the dose may need to be reduced. Rosuvastatin is specifically contraindicated with ciclosporin (see Section 4.3).

Elevations in serum creatinine were observed in the studies using everolimus or sirolimus in combination with full-dose ciclosporin for microemulsion. This effect is often reversible with ciclosporin dose reduction. Everolimus and sirolimus had only a minor influence on ciclosporin pharmacokinetics. Co-administration of ciclosporin significantly increases blood levels of everolimus and sirolimus.

Caution is required for concomitant use of potassium sparing drugs (e.g. potassium sparing diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists) or potassium containing drugs since they may lead to significant increases in serum potassium (see Section 4.4).

Recommendations

If the concomitant use of drug known to interact with ciclosporin cannot be avoided, the following basic recommendations should be observed.

During the concomitant use of a drug that may exhibit nephrotoxic synergy, close monitoring of renal function (in particular serum creatinine) should be performed. If a significant impairment of renal function occurs, the dosage of the co-administered drug should be reduced or alternative treatment considered.

In graft recipients there have been isolated reports of considerable but reversible impairment of kidney function (with corresponding increase in serum creatinine) following concomitant administration of fibric acid derivatives (e.g. bezafibrate, fenofibrate). Kidney function must therefore be closely monitored in these patients. In the event of significant impairment of kidney function the co-medication should be withdrawn.

Drugs known to reduce or increase the bioavailability of ciclosporin: in transplant patients frequent measurement of ciclosporin levels and, if necessary, ciclosporin dosage adjustment are required, particularly during the introduction or withdrawal of the co-administered drug. In non-transplant patients the value of ciclosporin blood level monitoring is questionable, as in these patients the relationship between blood level and clinical effect is less well established. If drugs known to increase ciclosporin levels are given concomitantly, frequent assessment of renal function and careful monitoring for ciclosporin related side-effects may be more appropriate than blood level measurement.

The concomitant use of nifedipine should be avoided in patients in whom gingival hyperplasia develops as a side effect of ciclosporin.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs known to undergo strong first-pass metabolism (e.g. diclofenac) should be given at doses lower than those that would be used in patients not receiving ciclosporin. When diclofenac is given concomitantly with ciclosporin the dose of diclofenac should be reduced by approximately half (see Section 4.2).

If digoxin, colchicine or HMG-CoA reductase inhibitors (statins) are used concurrently with ciclosporin, close clinical observation is required in order to enable early detection of toxic manifestations of the drugs, followed by reduction of dosage or by withdrawal.

4.6 Pregnancy and lactation

Ciclosporin is not teratogenic in animals. There is currently no clinical experience with NEORAL and experience with SANDIMMUN is still limited. However data available from organ transplant recipients indicate that, compared with other immunosuppressive therapy, ciclosporin treatment imposes no increased risk of adverse effects on the course and outcome of pregnancy. However there are no adequate and well controlled studies in pregnant women, therefore ciclosporin should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Ciclosporin passes into breast milk. Mothers receiving treatment with ciclosporin should not therefore breast-feed their infants.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No data exists on the effects of NEORAL on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Many side effects associated with ciclosporin therapy are dose-dependent and responsive to dose reduction. In the various indications the overall spectrum of side effects is essentially the same; there are, however, differences in incidence and severity. As a consequence of the higher initial doses and longer maintenance therapy required after transplantation, side effects are more frequent and usually more severe in transplant patients than in patients treated for other indications.

Frequency estimate: very common $\geq 10\%$, common $\geq 1\%$ to $<10\%$, uncommon $\geq 0.1\%$ to $<1\%$, rare $\geq 0.01\%$ to $<0.1\%$, very rare $<0.01\%$.

Infections and infestations:

Patients receiving ciclosporin and ciclosporin-containing regimens as well as other immunosuppressive regimens are at increased risk of infections (viral, bacterial, fungal, parasitic) (see Section 4.4). Both generalised and localised infections can occur. Pre-existing infections may also be aggravated. Fatal outcomes have been reported. The most important infections observed during long-term post-marketing surveillance of solid-organ transplant patients were:

Very common: Lower respiratory tract infection including cases of bronchiolitis, urinary tract infection, cytomegalovirus infection, upper respiratory tract infection.

Common: Sepsis, herpes infections, candidal infection.

Neoplasms benign, malignant and unspecified:

The increased risk of developing malignancies and lymphoproliferative disorders (including lymphomas), some with reported fatalities, appears to be related to the degree and duration of immunosuppression rather than to the use of specific agents (refer to Section 4.4). The most frequently observed neoplasms during long-term post-marketing surveillance were:

Common: Skin papillomas, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma of skin, Bowen's disease, lymphoproliferative disorders.
Uncommon: Seborrhoeic keratosis, melanoma, squamous cell carcinoma.

Blood and lymphatic system disorders:

Uncommon: Anaemia, thrombocytopenia.
Rare: Microangiopathic haemolytic anaemia, haemolytic uraemic syndrome.

Metabolism and nutrition disorders:

Very common : Hyperlipidaemia, hypercholesterolaemia.
Common: Hyperuricaemia, hyperkalaemia, hypomagnesaemia.
Rare: Hyperglycaemia.

Nervous system disorders:

Very common: Tremor, headache.
Common: Paraesthesia.
Uncommon: Signs of encephalopathy or demyelination, especially in liver transplant patients, such as convulsions, confusion, disorientation, decreased responsiveness, agitation, insomnia, visual disturbances, cortical blindness, coma, paresis, cerebellar ataxia.
Rare: Motor polyneuropathy.
Very rare: Optic disc oedema including papilloedema with possible visual impairment secondary to Benign Intracranial Hypertension.

Vascular disorders:

Very common: Hypertension.

Gastrointestinal disorders:

Common: Anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea, gingival hyperplasia.

Hepatobiliary disorders:

Common: Hepatic dysfunction.
Rare: Pancreatitis.

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Common: Hypertrichosis.
Uncommon: Allergic rashes.

Musculoskeletal and connective tissue disorders:

Common: Muscle cramps, myalgia.
Rare: Muscle weakness, myopathy.

Renal and urinary disorders:

Very common: Renal dysfunction (see Section 4.4).

Reproductive system and breast disorders:

Rare: Menstrual disturbances, gynaecomastia.

General disorders and administration site conditions:

Common: Fatigue.
Uncommon: Oedema, weight increase.

4.9 Overdose

No experience of acute overdosage with NEORAL is available and little experience is available with regards to overdosage with SANDIMMUN. Symptomatic treatment and general supportive measures should be followed in all cases of overdosage. Forced emesis could be of value within the first few hours after intake. Signs of nephrotoxicity might occur which should be expected to resolve following drug withdrawal. Ciclosporin is not dialysable to any great extent nor is it well cleared by charcoal haemoperfusion. Hypertension and convulsions have been reported in some patients receiving ciclosporin therapy at doses above the recommended range and in others with high trough blood levels of ciclosporin. This might therefore, be expected as a feature of overdosage.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: selective immunosuppressive agents (ATC code L04A A01)

Ciclosporin (also known as ciclosporin A) is a cyclic polypeptide consisting of 11 amino acids. It is a potent immunosuppressive agent which prolongs survival of allogeneic transplants involving skin, heart, kidney, pancreas, cornea, bone marrow, small intestine and lung in animals.

Successful solid organ and bone marrow allogeneic transplants have been performed in man, using ciclosporin to prevent and treat rejection and GVHD. Marked beneficial effects of ciclosporin therapy have also been shown in patients with severe psoriasis, atopic dermatitis, rheumatoid arthritis and nephrotic syndrome, conditions that may be considered to have an immunological mechanism.

Studies in animals suggest that ciclosporin inhibits the development of cell mediated reactions. It appears to block the resting lymphocytes in the G₀ or early G₁ phase of the cell cycle, and also inhibits lymphokine production and release, including interleukin 2 (T cell growth factor, TCGF). The available evidence suggests that ciclosporin acts specifically and reversibly on lymphocytes. It does not depress haemopoiesis and has no effect on the function of phagocytic cells.

5.2 Pharmacokinetic properties

NEORAL is an improved pharmaceutical form of the active ingredient ciclosporin. NEORAL is a pre-concentrate formulation of ciclosporin which undergoes a microemulsification process in the presence of water, either in the form of a beverage or in the form of the gastrointestinal fluid. NEORAL reduces the intra-patient variability of pharmacokinetic parameters, with a more consistent absorption profile and less influence of concomitant food intake and the presence of bile. In pharmacokinetic and clinical studies it has been demonstrated that the correlation between trough concentration (C_{min}) and total exposure (AUC) is significantly stronger when ciclosporin is given as NEORAL than when it is given as SANDIMMUN. NEORAL therefore allows greater predictability and consistency of ciclosporin exposure.

The data available indicate that following a 1:1 conversion from SANDIMMUN Soft Gelatin Capsules and SANDIMMUN Oral Solution to NEORAL, trough concentrations in whole blood are comparable, thereby remaining in the desired therapeutic trough level range. Compared to oral administration of SANDIMMUN (with which peak blood concentrations are achieved within 1 to 6 hours), NEORAL is more quickly absorbed (resulting in a 1 hour earlier mean $t_{\max}$ and a 59% higher mean $C_{\max}$) and exhibits, on average, a 29% higher bioavailability. In a clinical trial involving maintained renal transplant patients the correlation (r^2) between trough concentration ($C_{\min}$) and exposure (AUC) was good (0.8).

Ciclosporin is distributed largely outside the blood volume. In the blood, 33-47% is present in plasma, 4-9% in lymphocytes, 5-12% in granulocytes, and 41-58% in erythrocytes. In plasma, approximately 90% is bound to proteins, mostly lipoproteins.

Ciclosporin is extensively biotransformed to approximately 15 metabolites. There is no single major metabolic pathway. Elimination is primarily biliary, with only 6% of the oral dose excreted in the urine, only 0.1% is excreted in the urine as unchanged drug.

There is a high variability in the data reported on the terminal half-life of ciclosporin depending on the assay applied and the target population. The terminal half-life ranged from 6.3 hours in healthy volunteers to 20.4 hours in patients with severe liver disease.

5.3 Preclinical safety data

Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in appropriate test systems. Only at dose levels toxic to dams were adverse effects seen in reproduction studies in rats. At toxic doses (rats at 30mg/kg and rabbits at 100mg/kg a day orally), ciclosporin was embryo- and fetotoxic as indicated by increased prenatal and post-natal mortality and reduced fetal weight together with related skeletal retardation. In the well-tolerated dose range (rats up to 17mg/kg and rabbits up to 30mg/kg a day orally), ciclosporin proved to be without any embryo-lethal or teratogenic effects.

Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16mg/kg a day, evidence of a statistically significant trend was found for lymphocytic lymphomas in females, and the incidence of hepatocellular carcinomas in mid-dose males significantly exceeded the control value. In the 24-month rat study conducted at 0.5, 2 and 8mg/kg a day, pancreatic islet cell adenomas significantly exceeded the control rate at the low dose level. The hepatocellular carcinomas and pancreatic islet cell adenomas were not dose-related.

No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats.

Ciclosporin has not been found mutagenic/genotoxic in the Ames test, the V79-HGPRT test, the micronucleus test in mice and Chinese hamsters, the chromosome-aberration tests in Chinese hamster bone marrow, the mouse dominant lethal assay, and the DNA repair test in sperm from treated mice. A study analysing sister chromatid exchange (SCE) induction by ciclosporin using human lymphocytes *in vitro* gave indication of a positive effect (i.e. induction of SCE) at high concentrations in this system.

An increased incidence of malignancy is a recognised complication of immunosuppression in recipients of organ transplants. The most common forms of neoplasms are non-Hodgkin's lymphoma and carcinomas of the skin. The risk of malignancies during ciclosporin treatment is higher than in the normal, healthy population, but similar to that in patients receiving other immunosuppressive therapies. It has been reported that reduction or discontinuance of immunosuppression may cause lesions to regress.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Soft gelatin capsules

DL- α -tocopherol, absolute ethanol, propylene glycol, corn oil-mono-di-triglycerides, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil.

Capsule shell

Titanium dioxide, glycerol 85%, propylene glycol, gelatin.

6.2 Incompatibilities

None known.

6.3 Shelf life

36 months

6.4 Special precautions for storage

NEORAL Soft Gelatin Capsules should be stored below 25°C.

NEORAL Soft Gelatin Capsules should be left in the blister pack until required for use. When a blister is opened, a characteristic smell is noticeable.

6.5 Nature and contents of container

NEORAL Soft Gelatin Capsules are available in 1 x 5, 6 x 5 and 10 x 5 blister packs of double-sided aluminium consisting of an aluminium bottom foil and an aluminium covering foil.

6.6 Special precautions for disposal

None

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd
Trading as: Sandoz Pharmaceuticals
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 00101/0388

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION

27 March 1995 / 27 June 2001

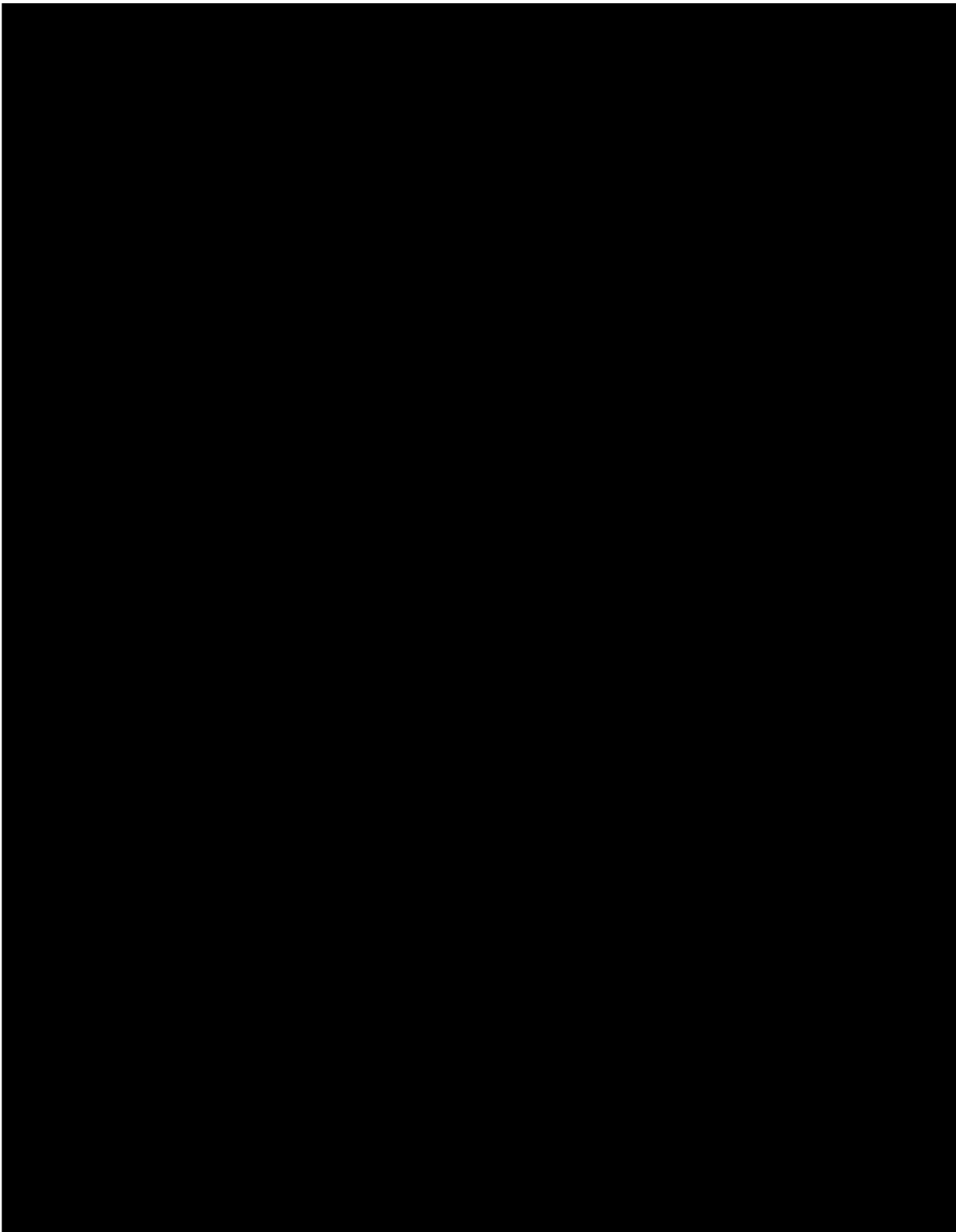
10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

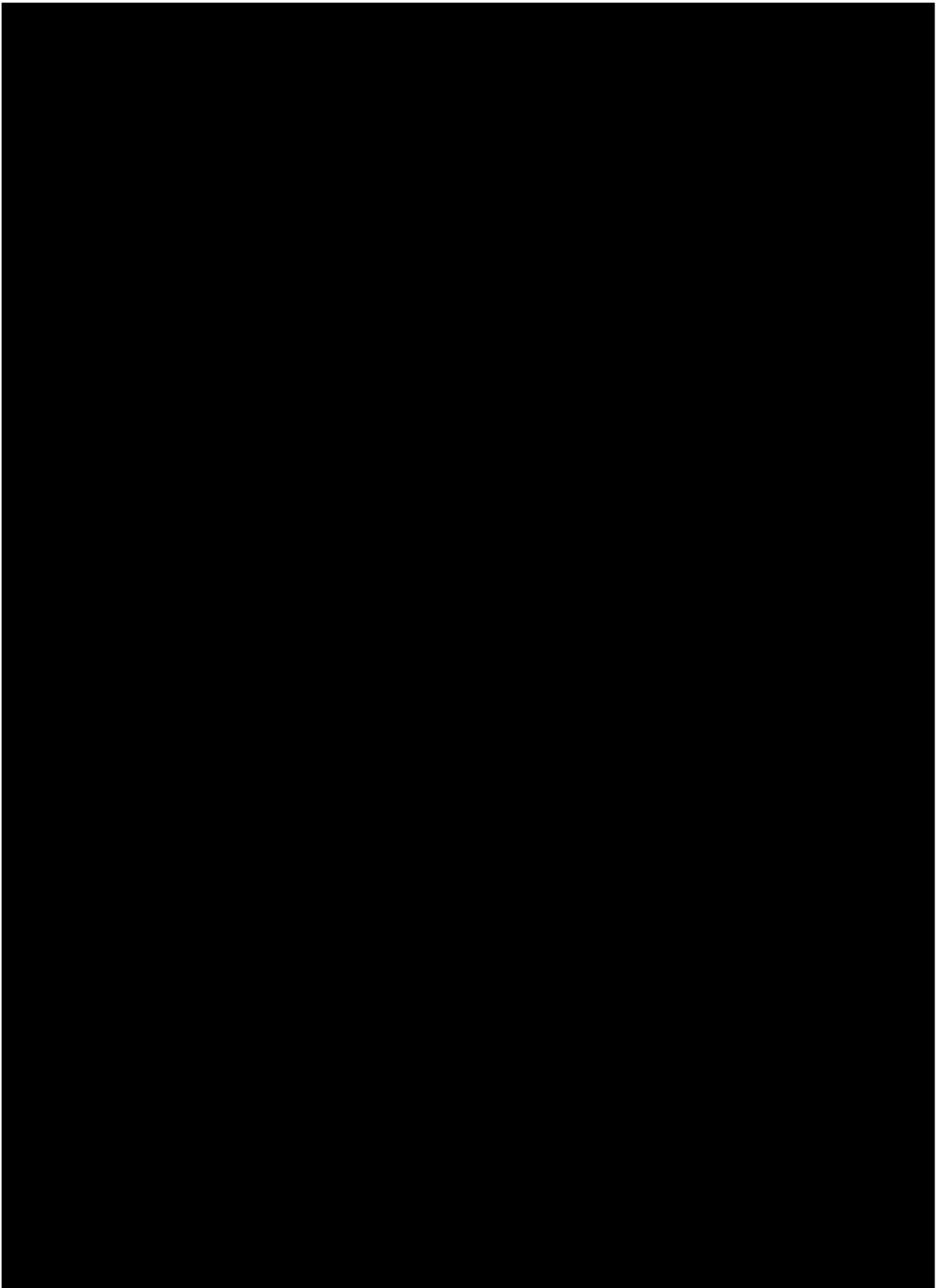
14 April 2008

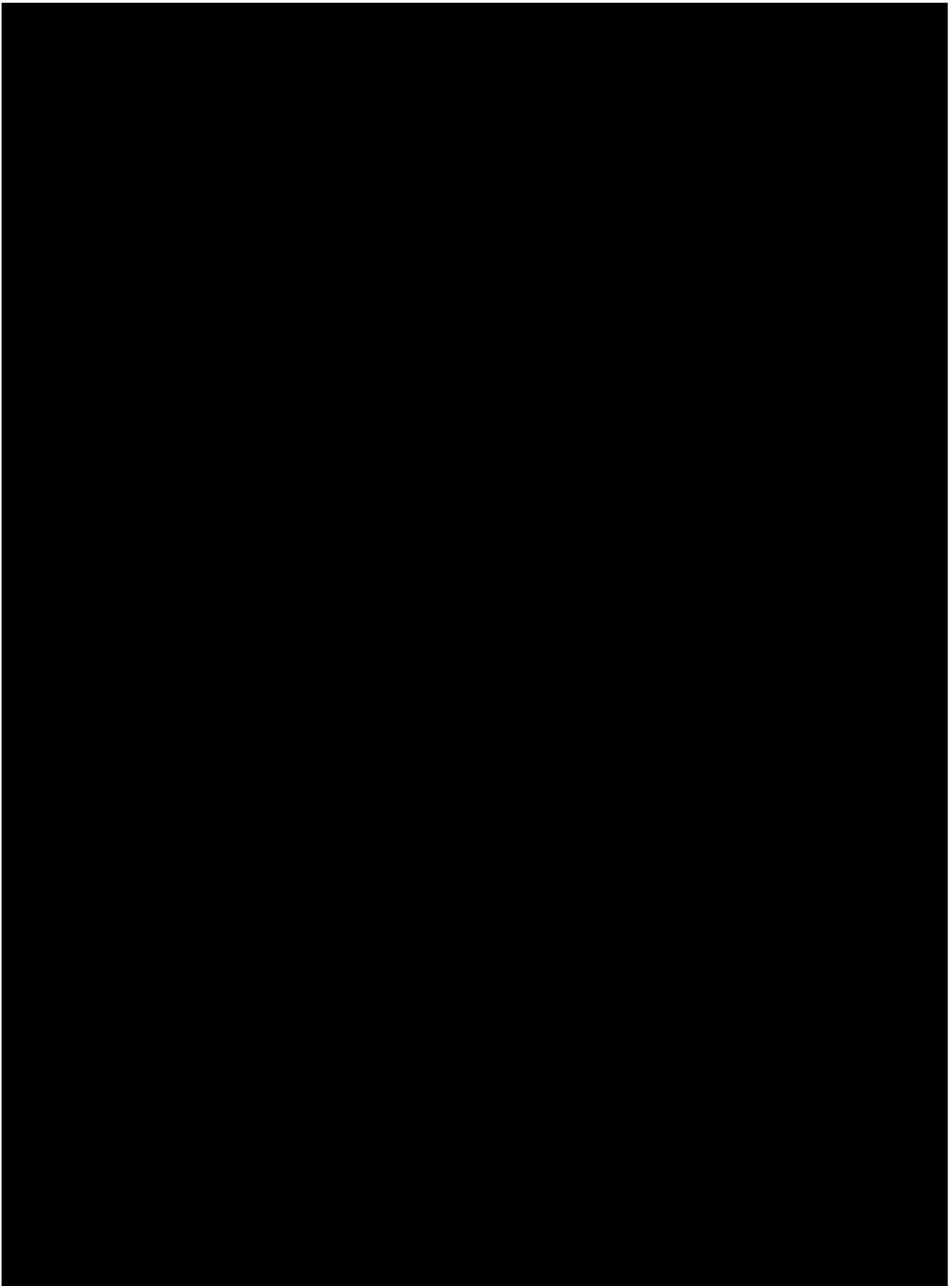
企業中核データシート
(CCDS/ Basic Prescribing Information)

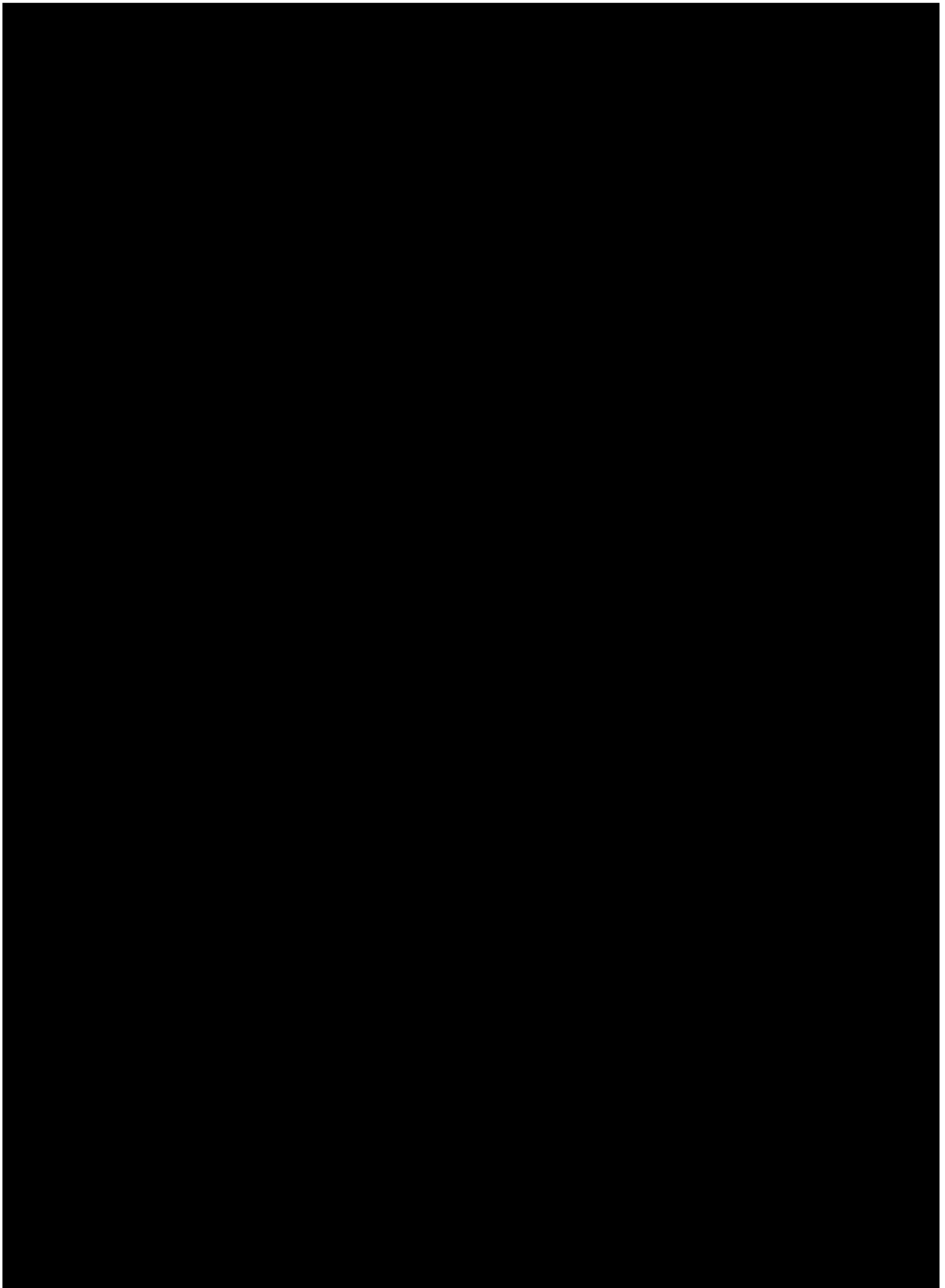
1 Trade name of the medicinal product

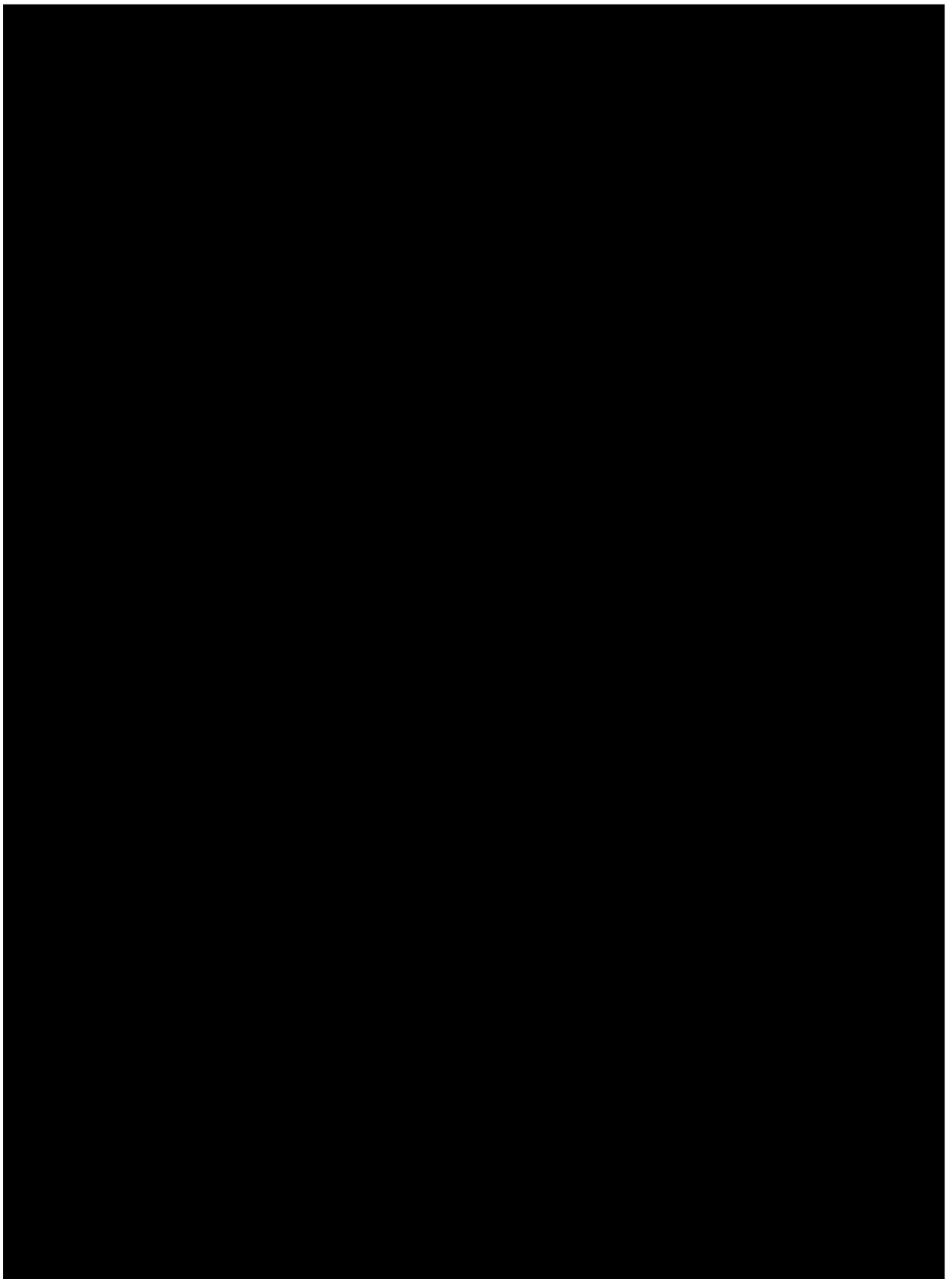
SANDIMMUN NEORAL®

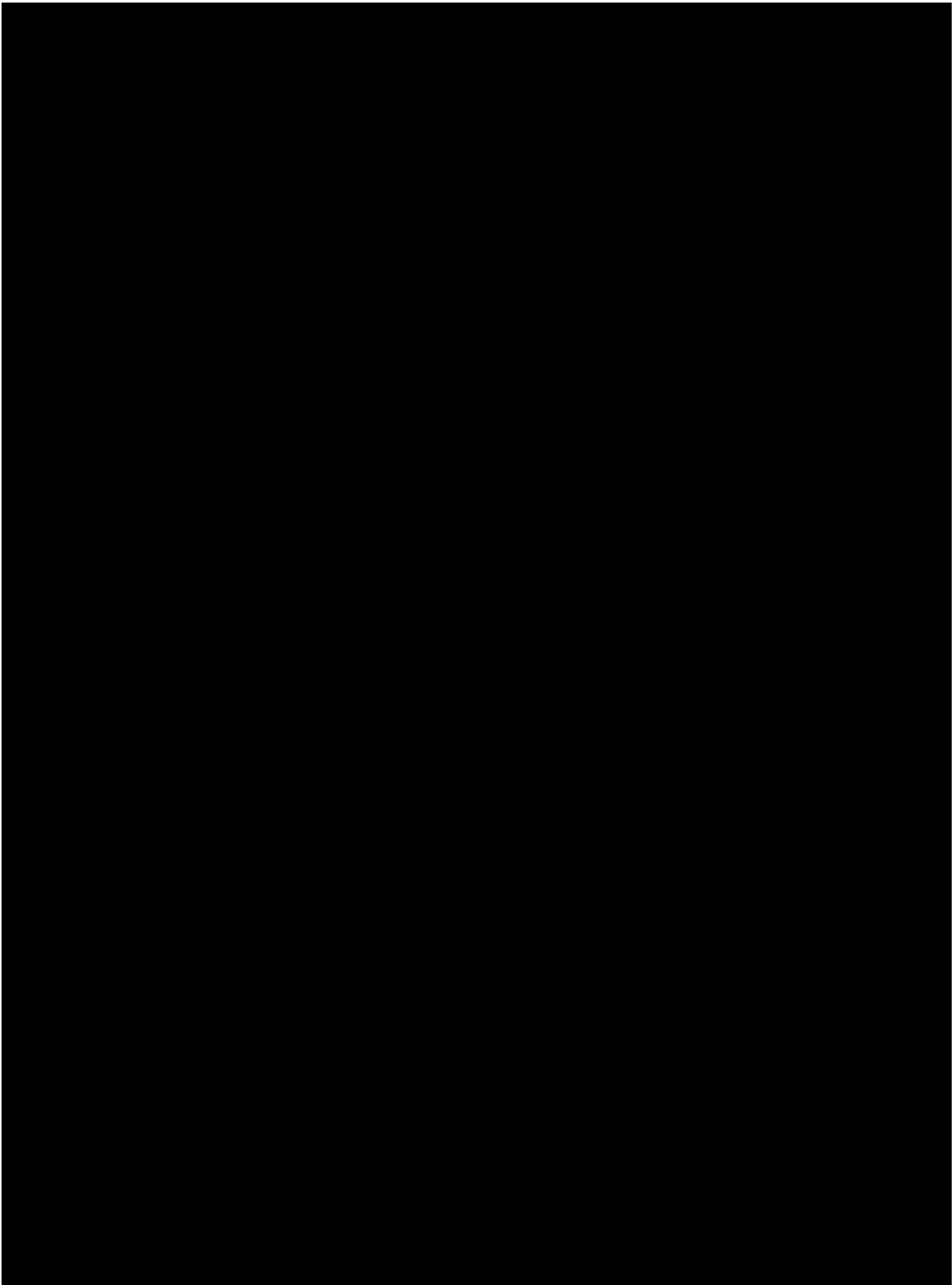


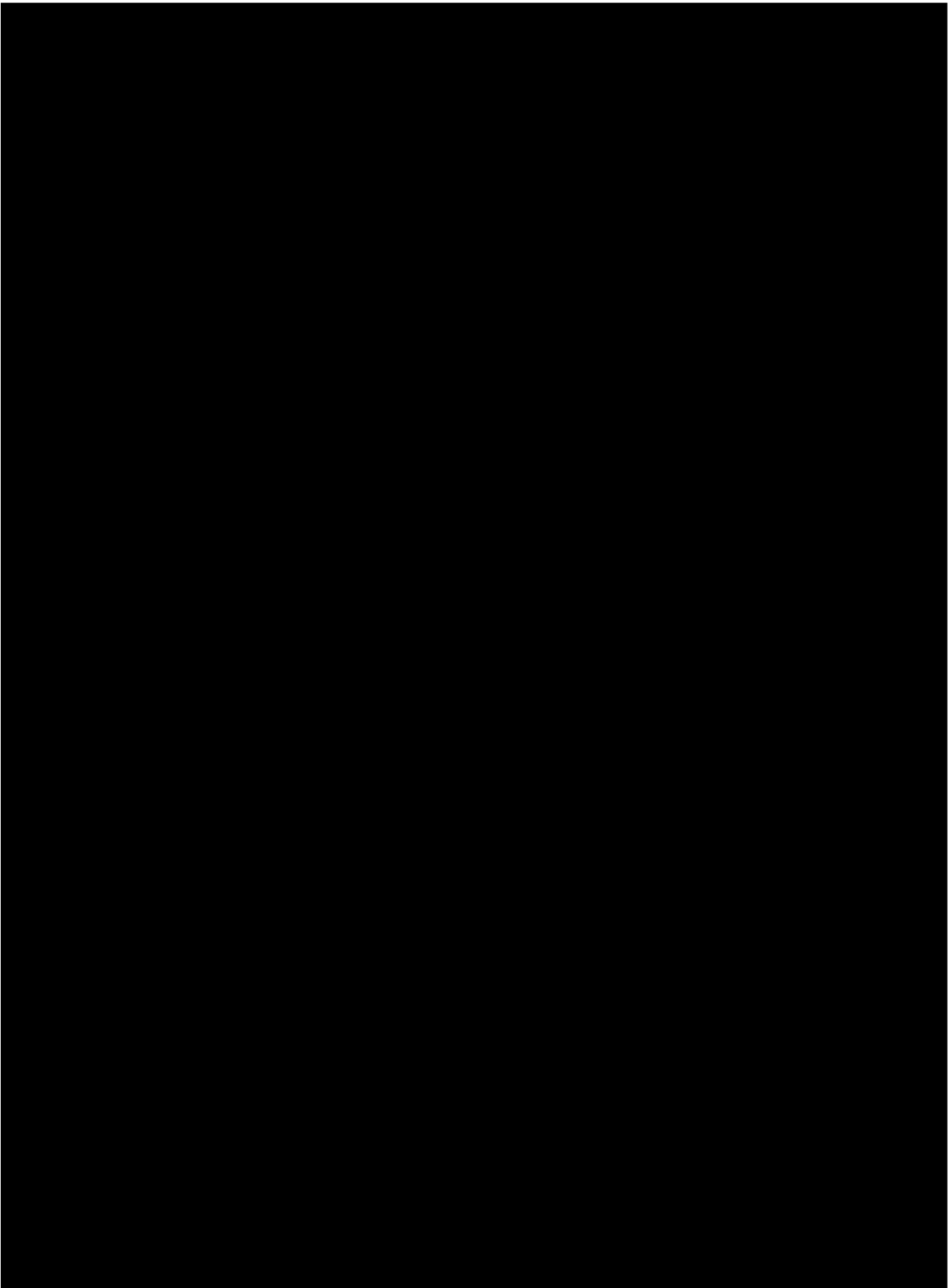


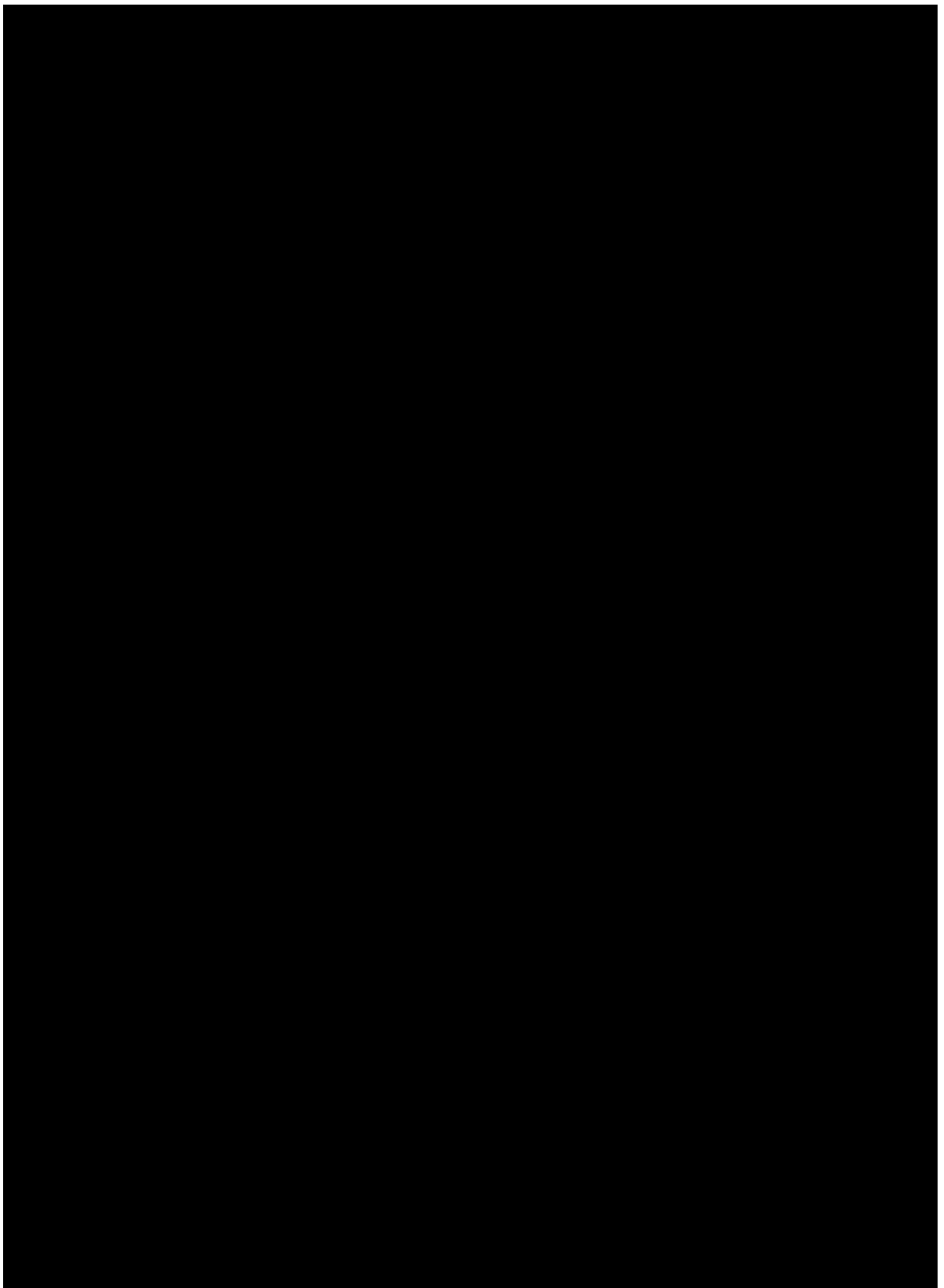


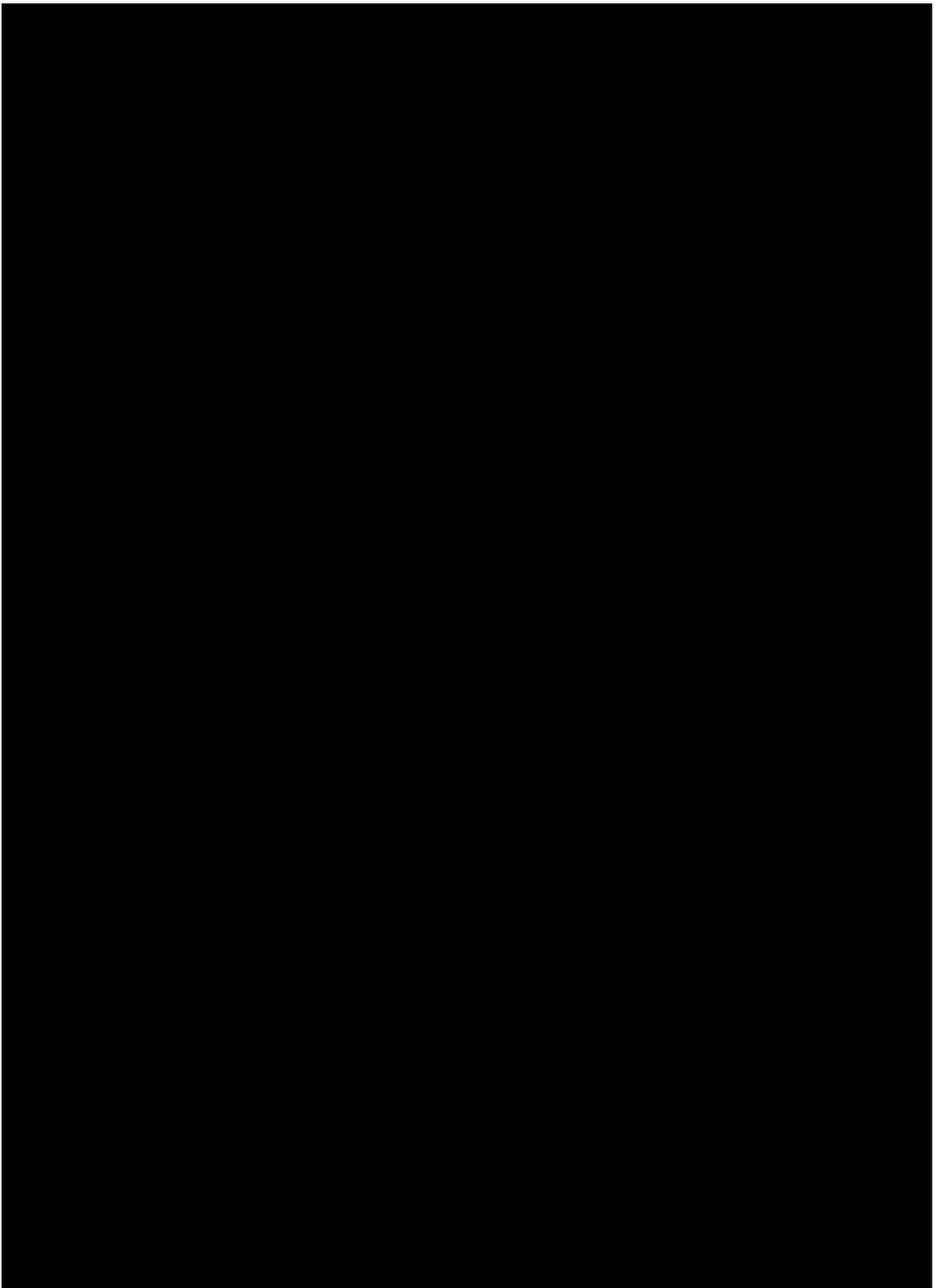


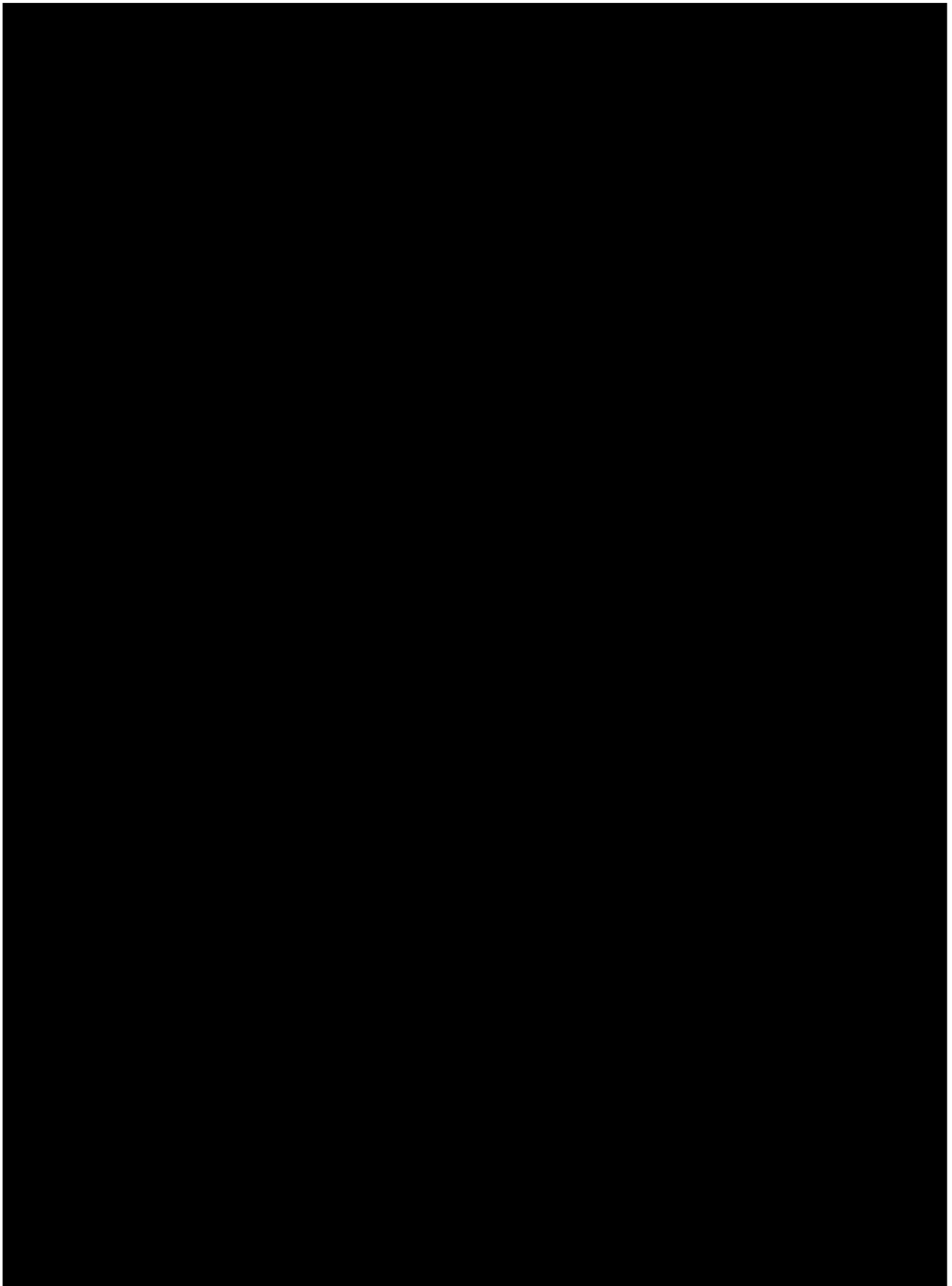


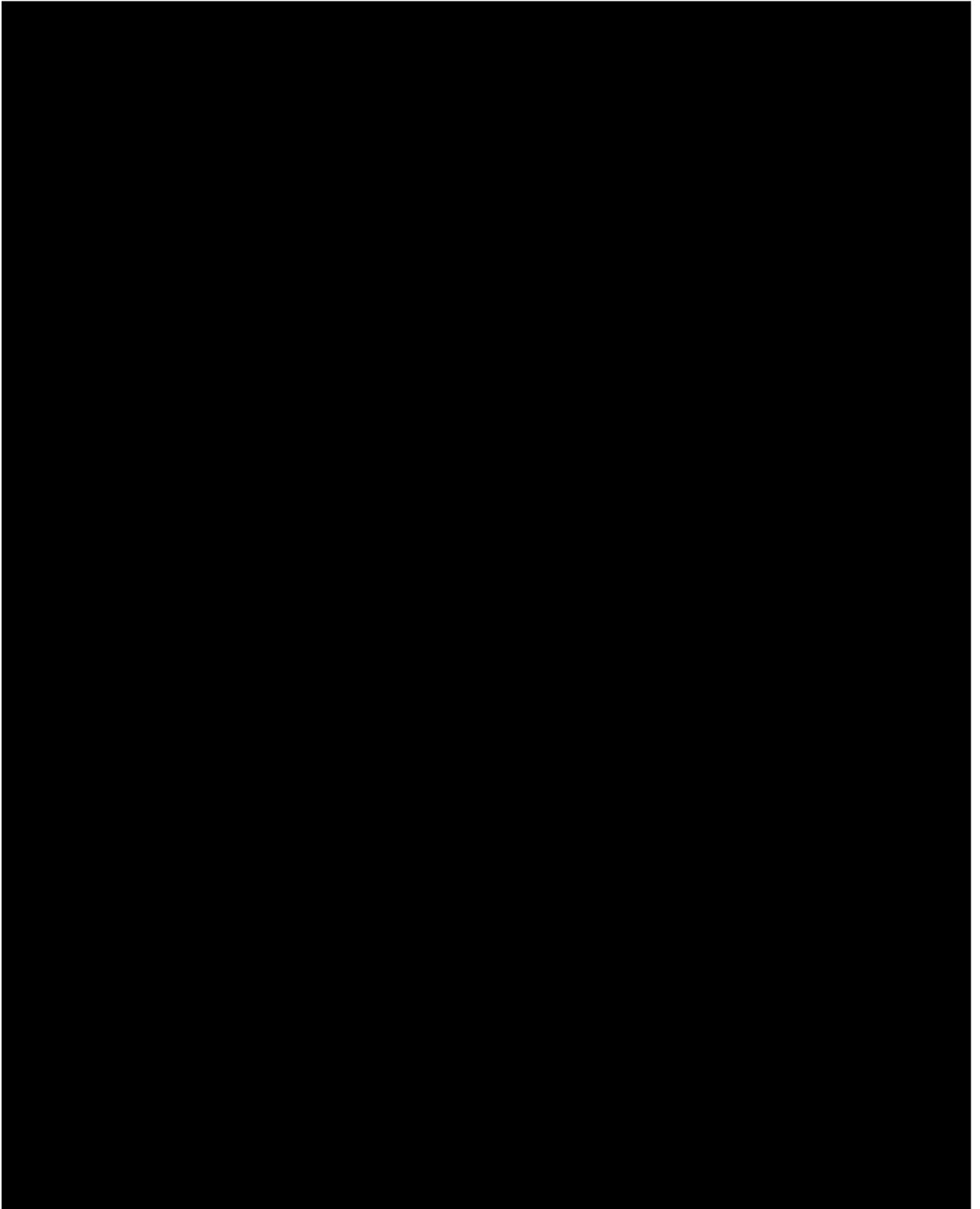


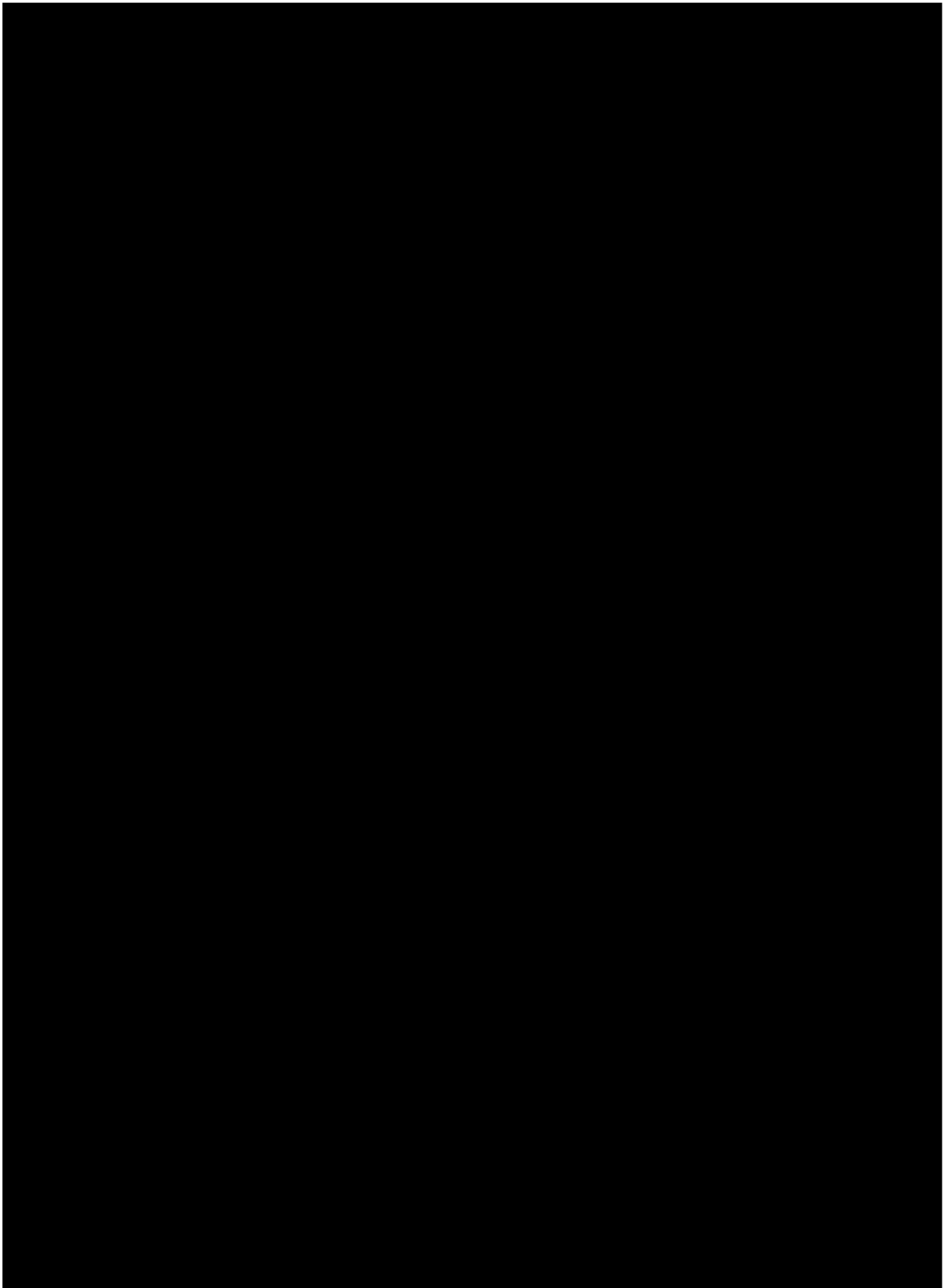


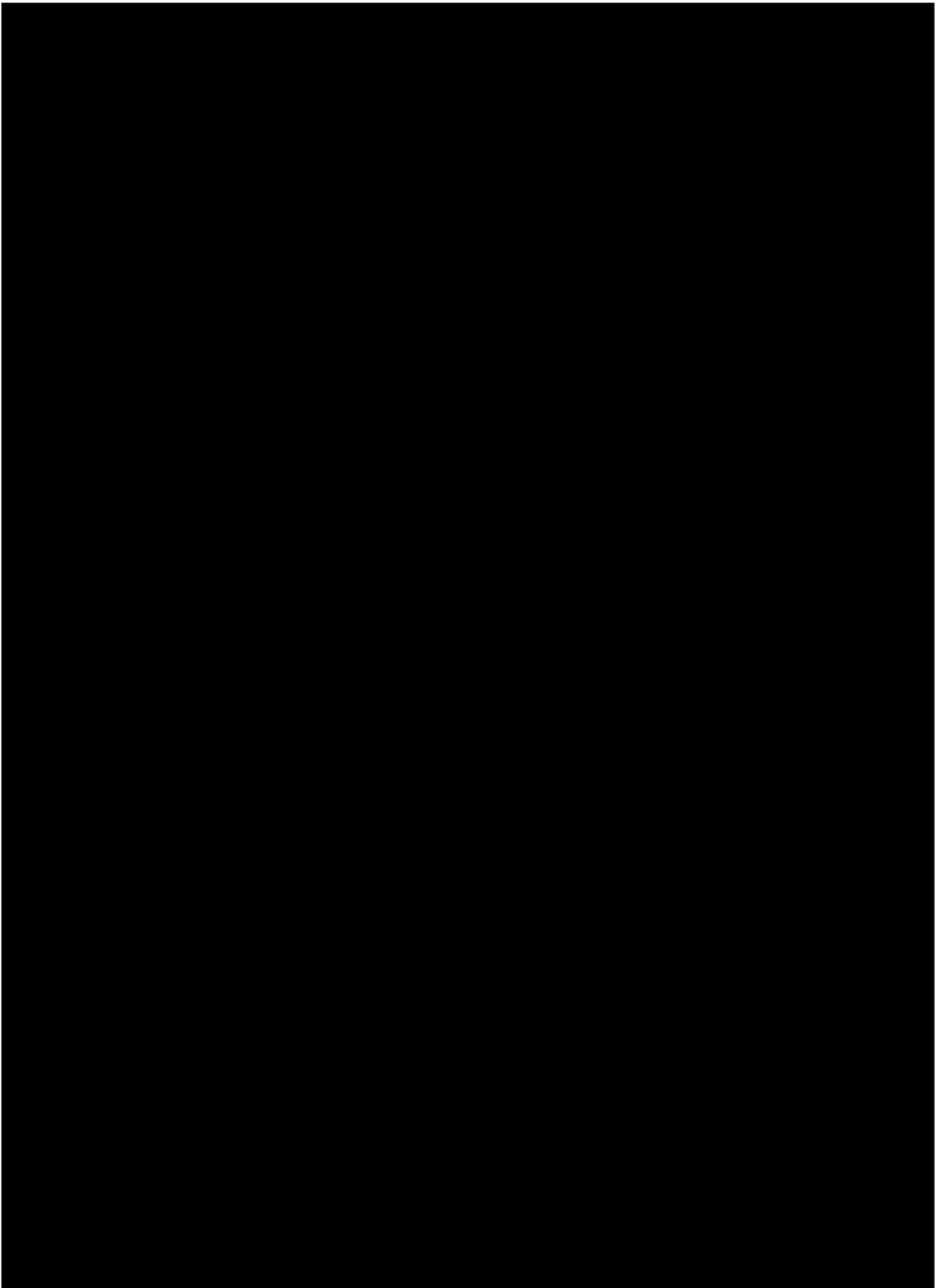


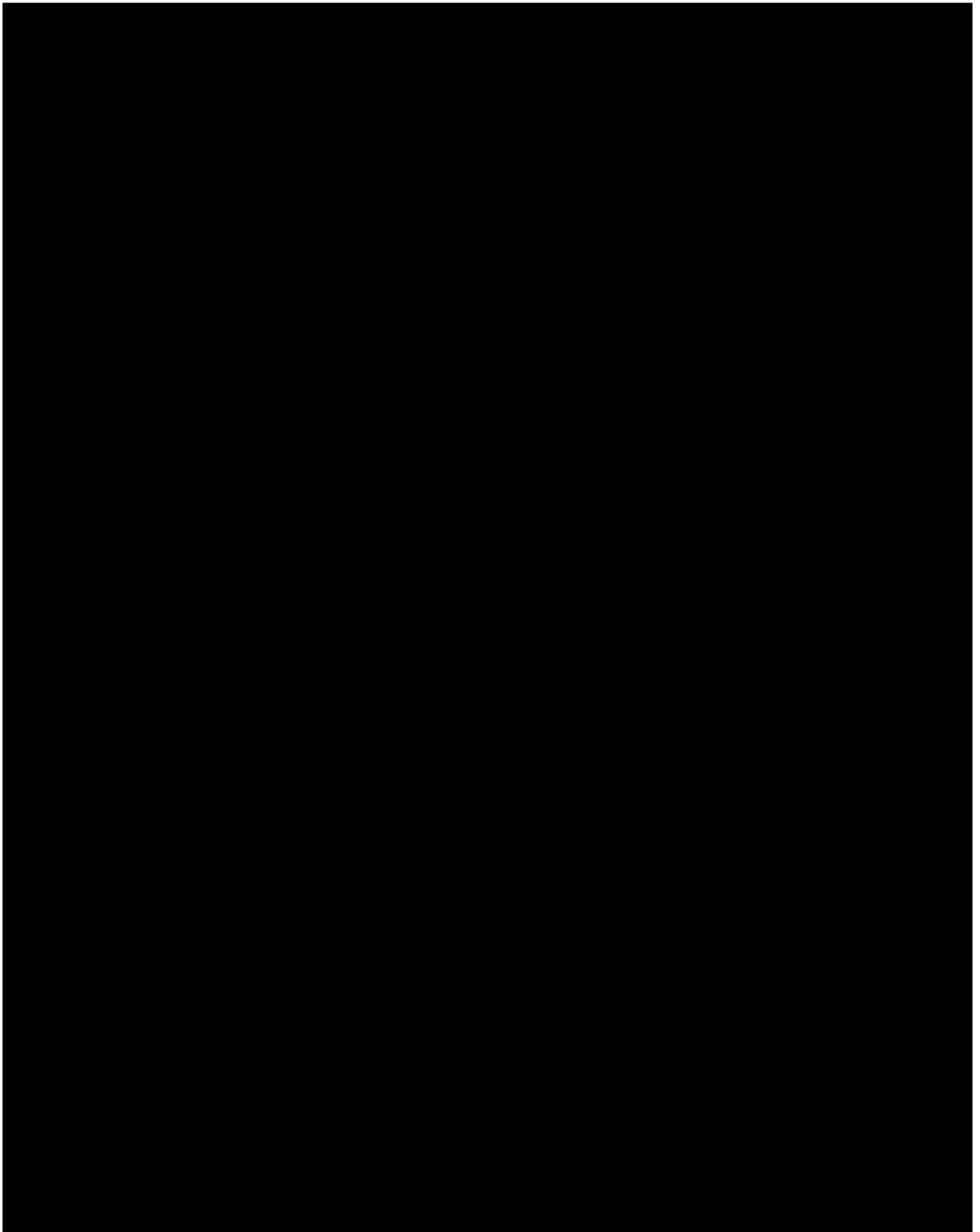


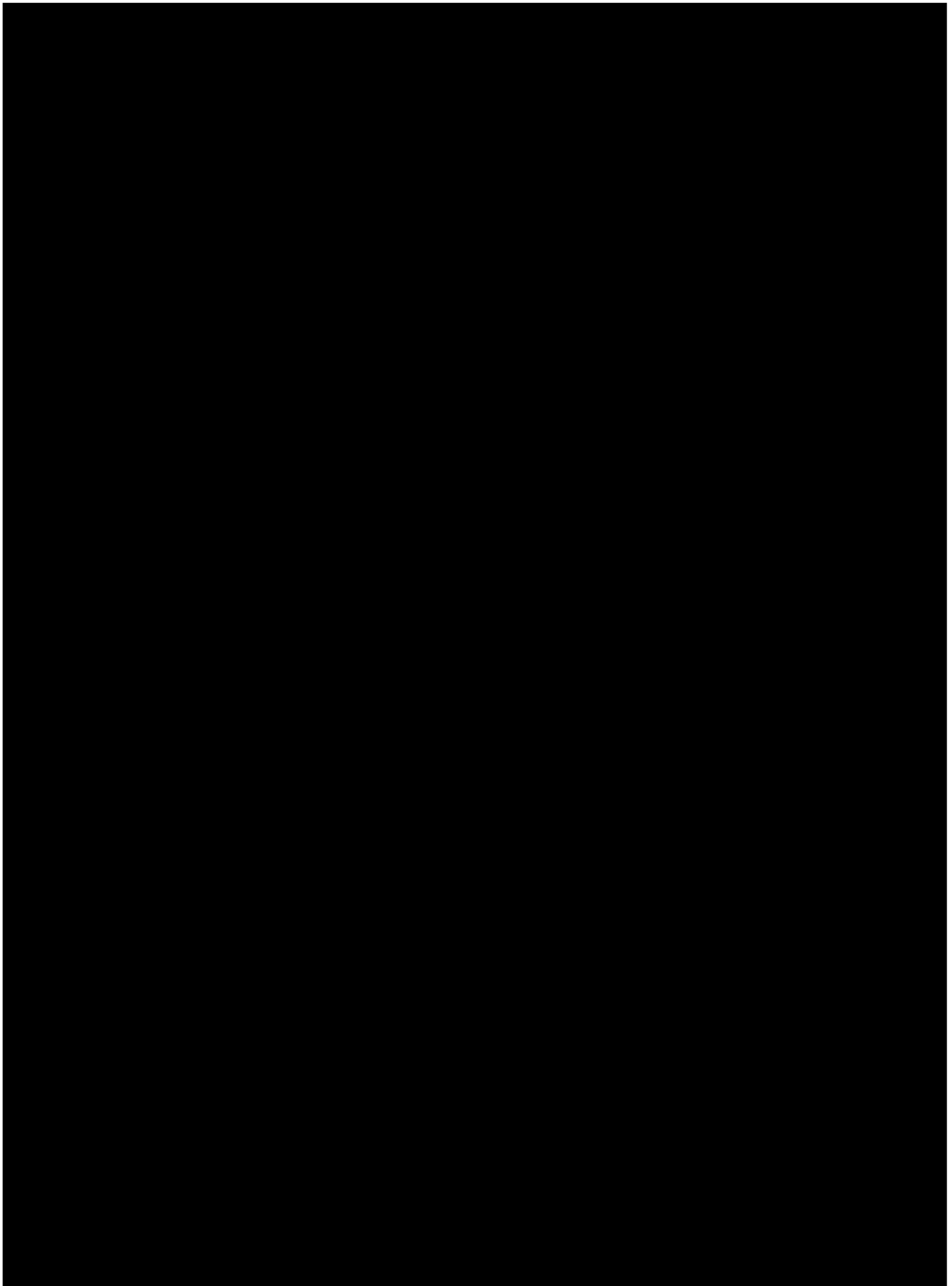


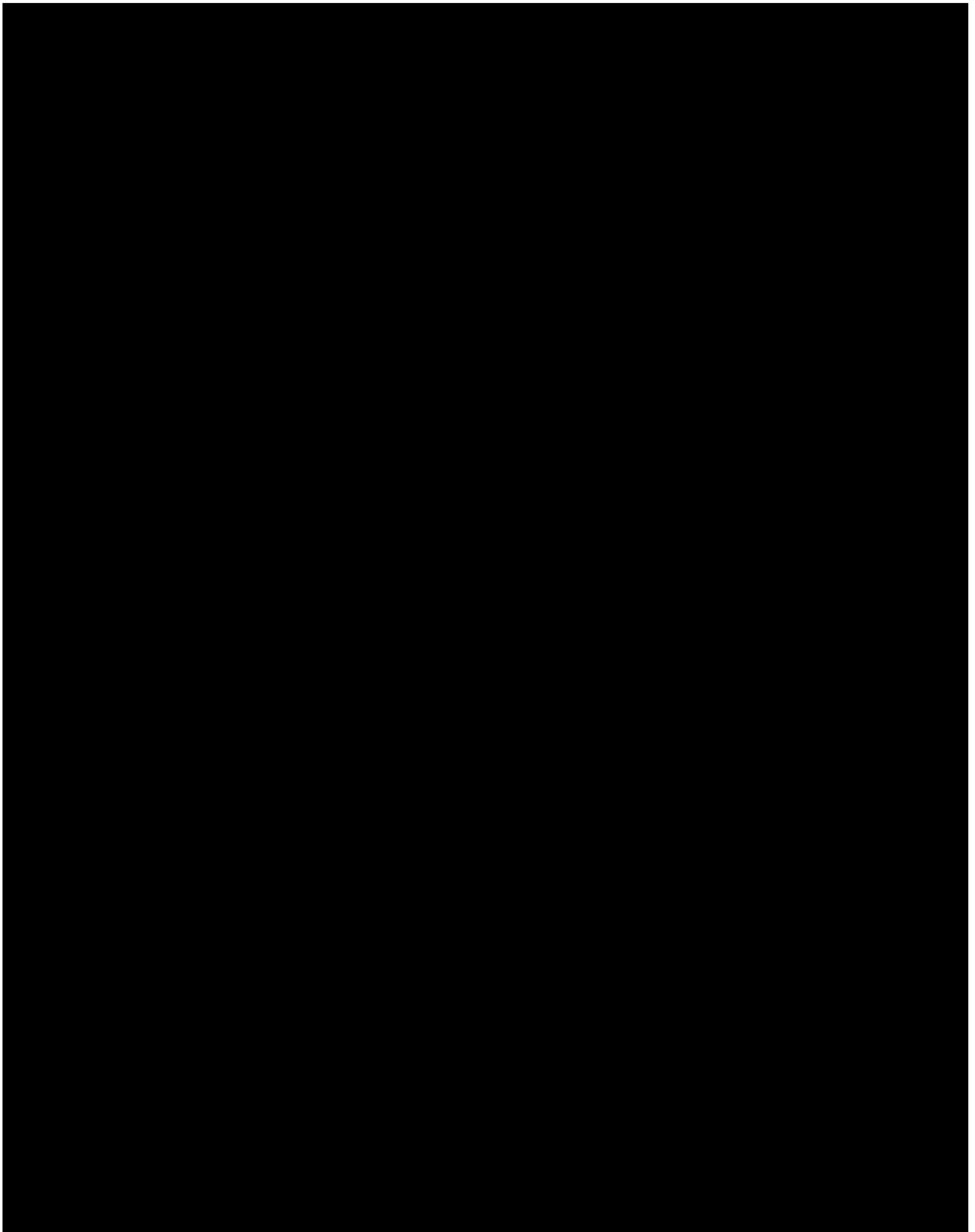


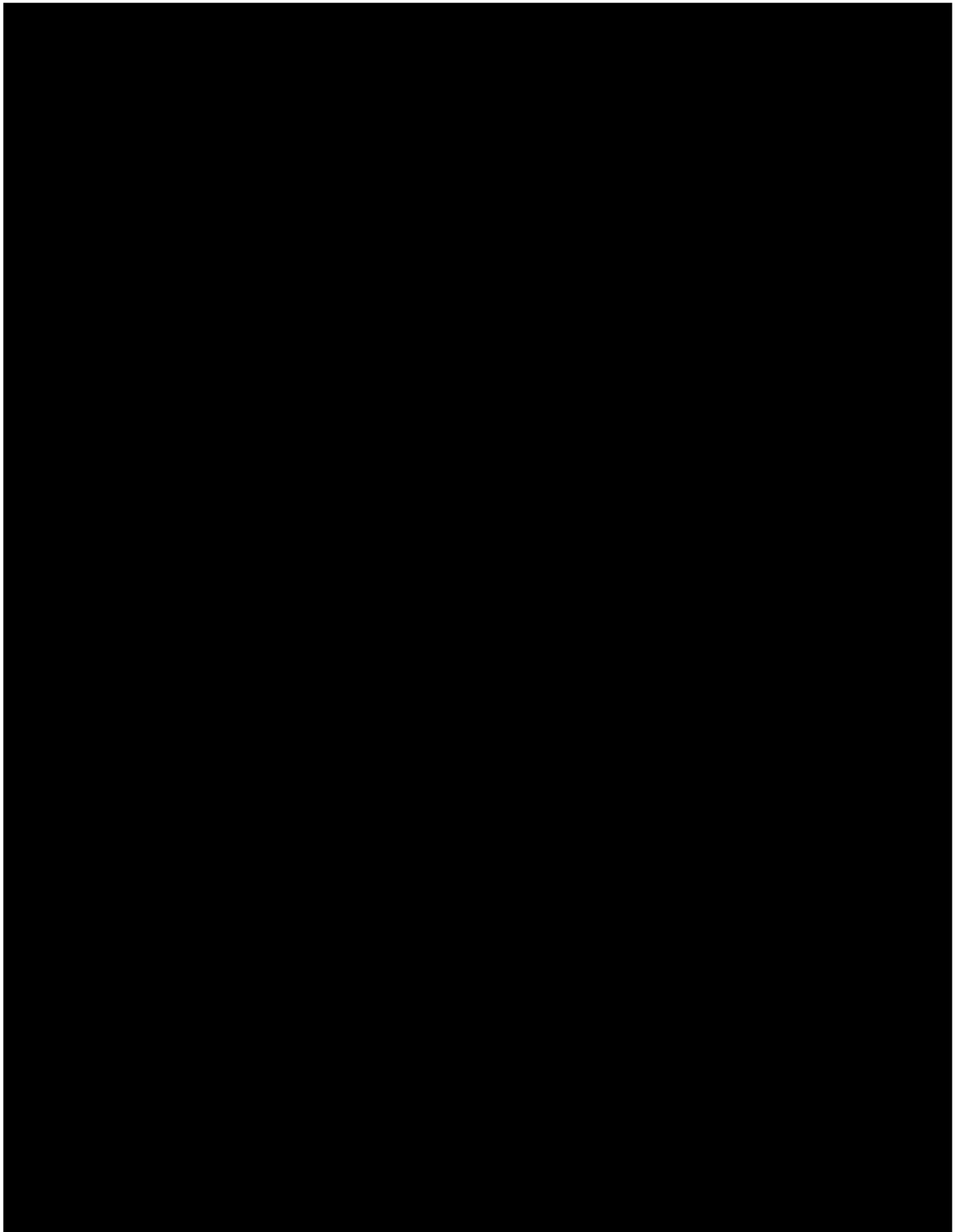


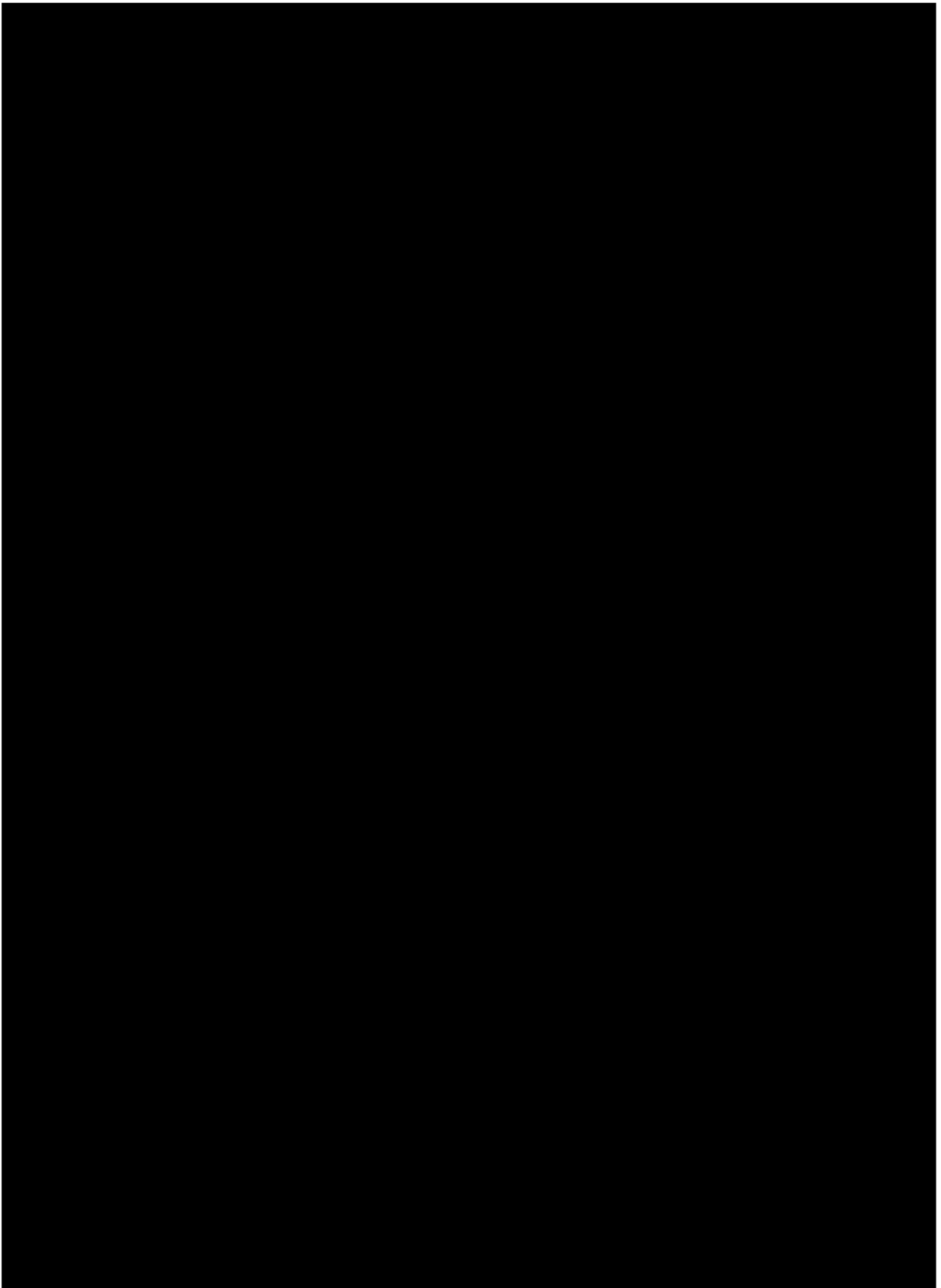


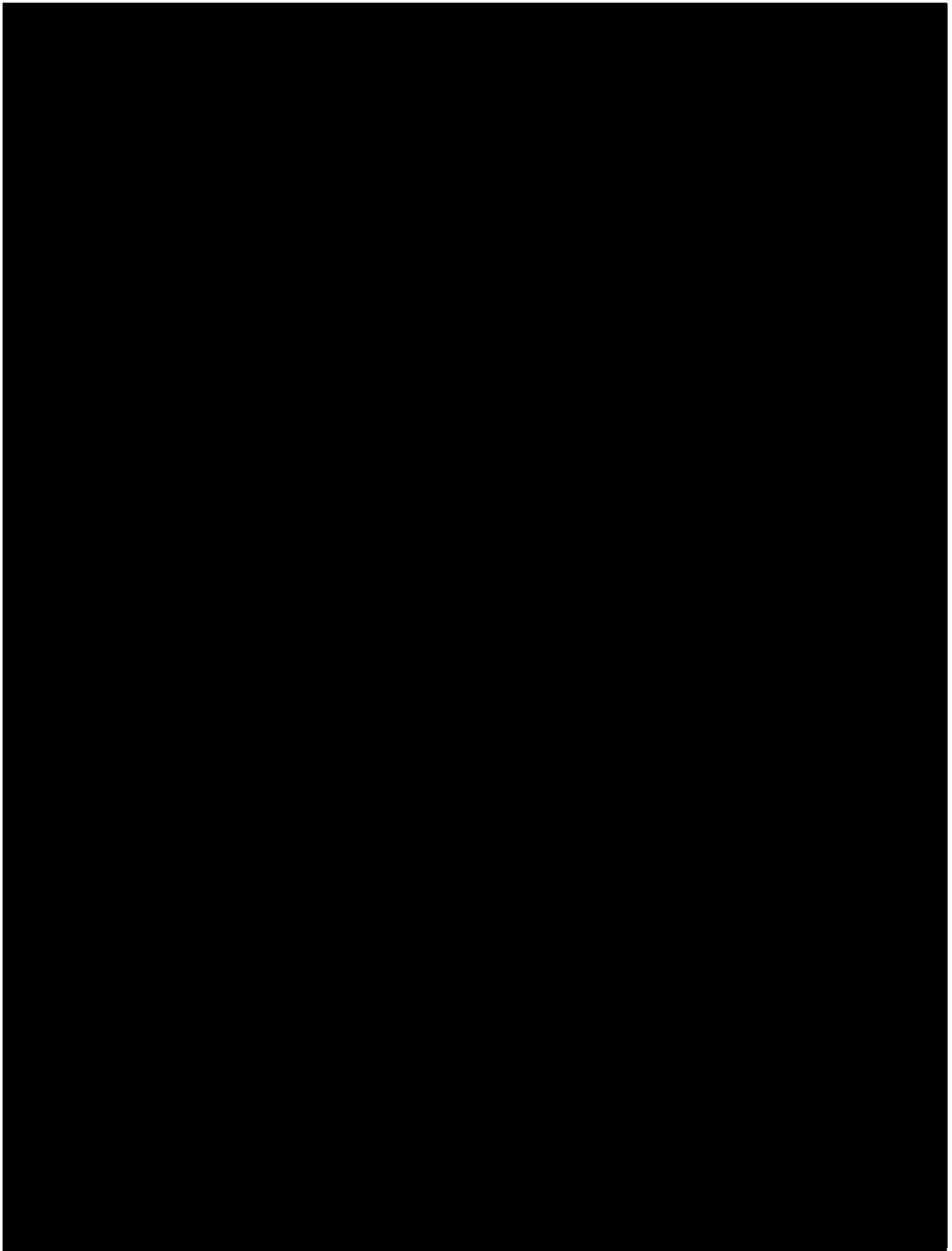


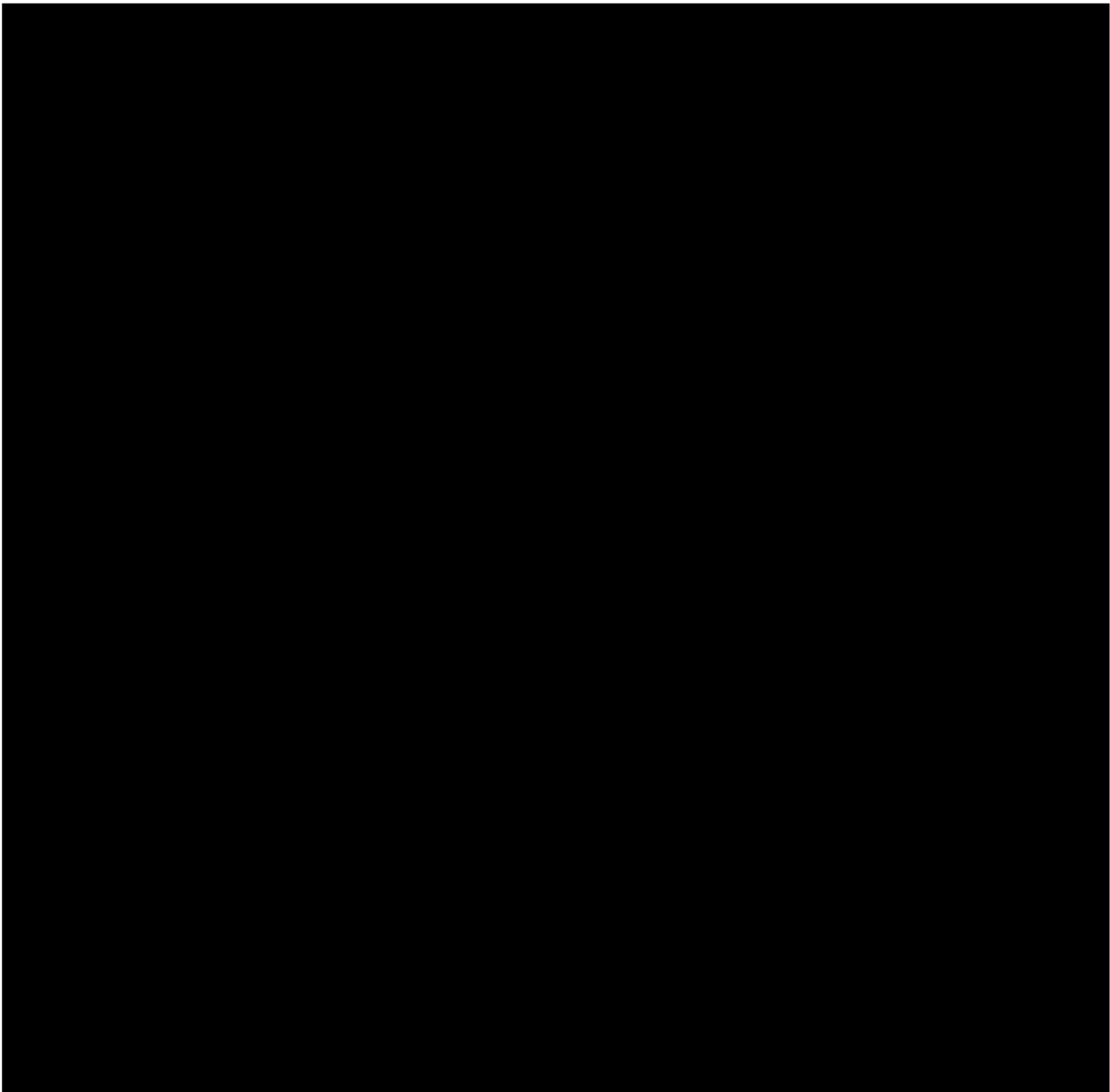




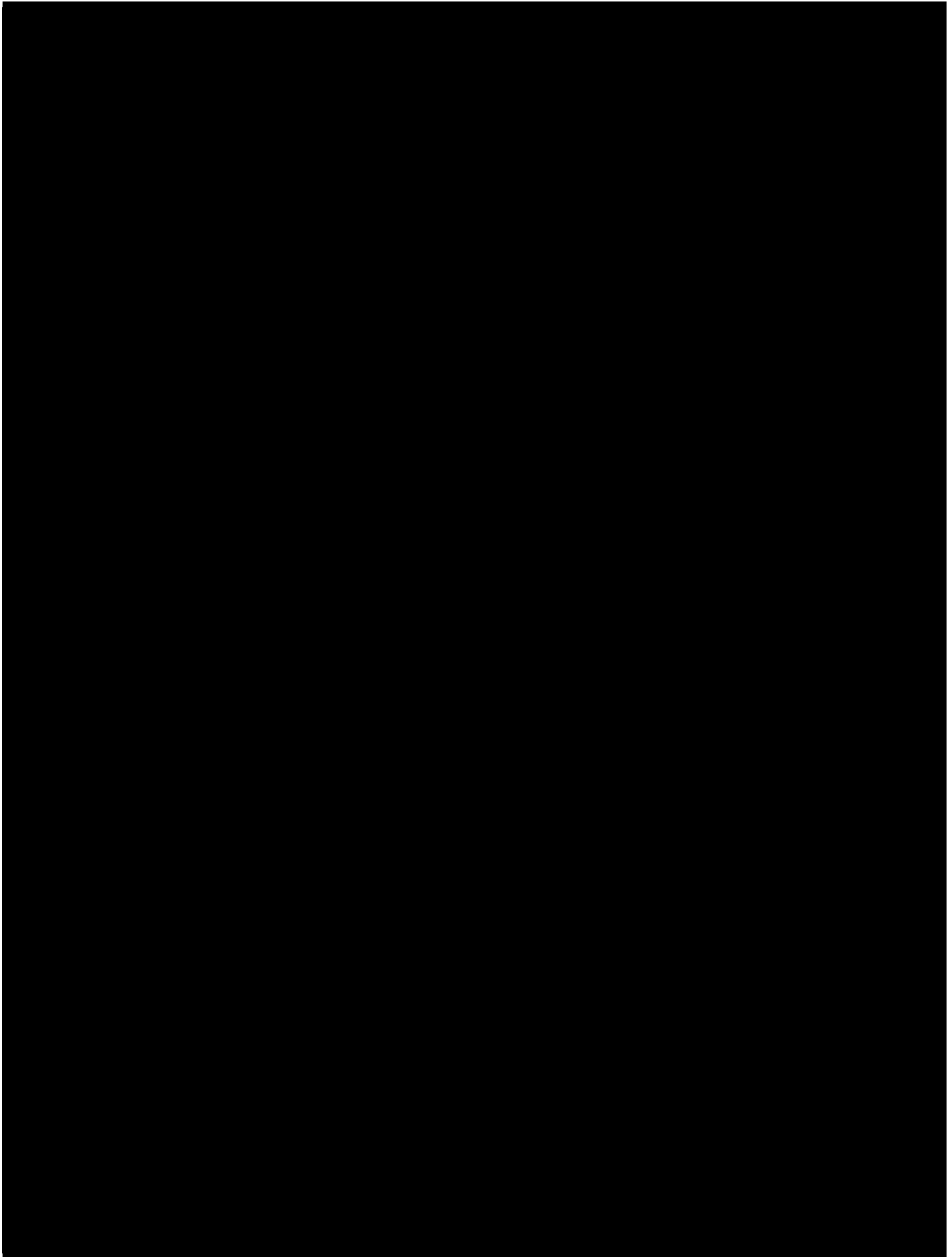


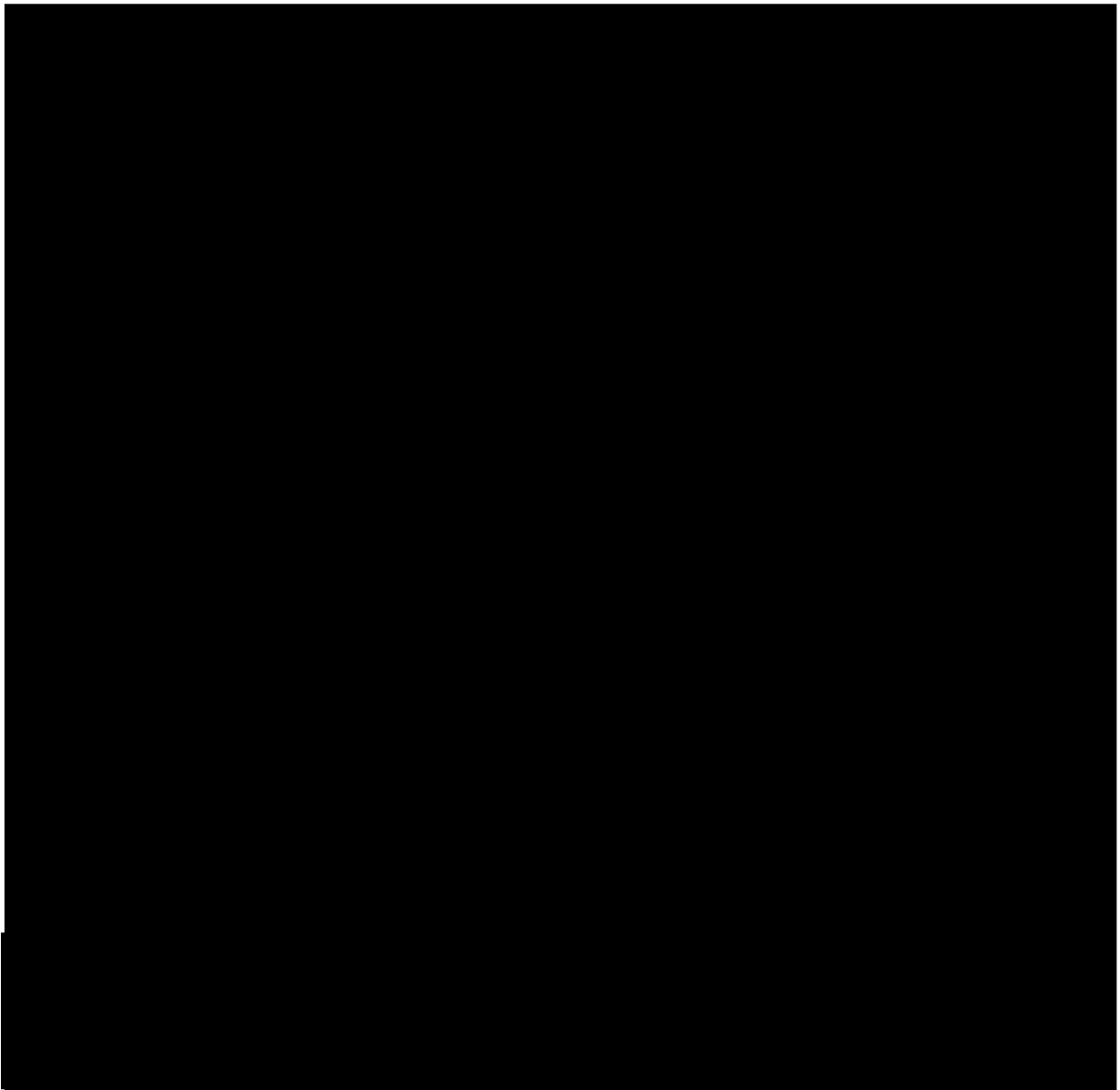


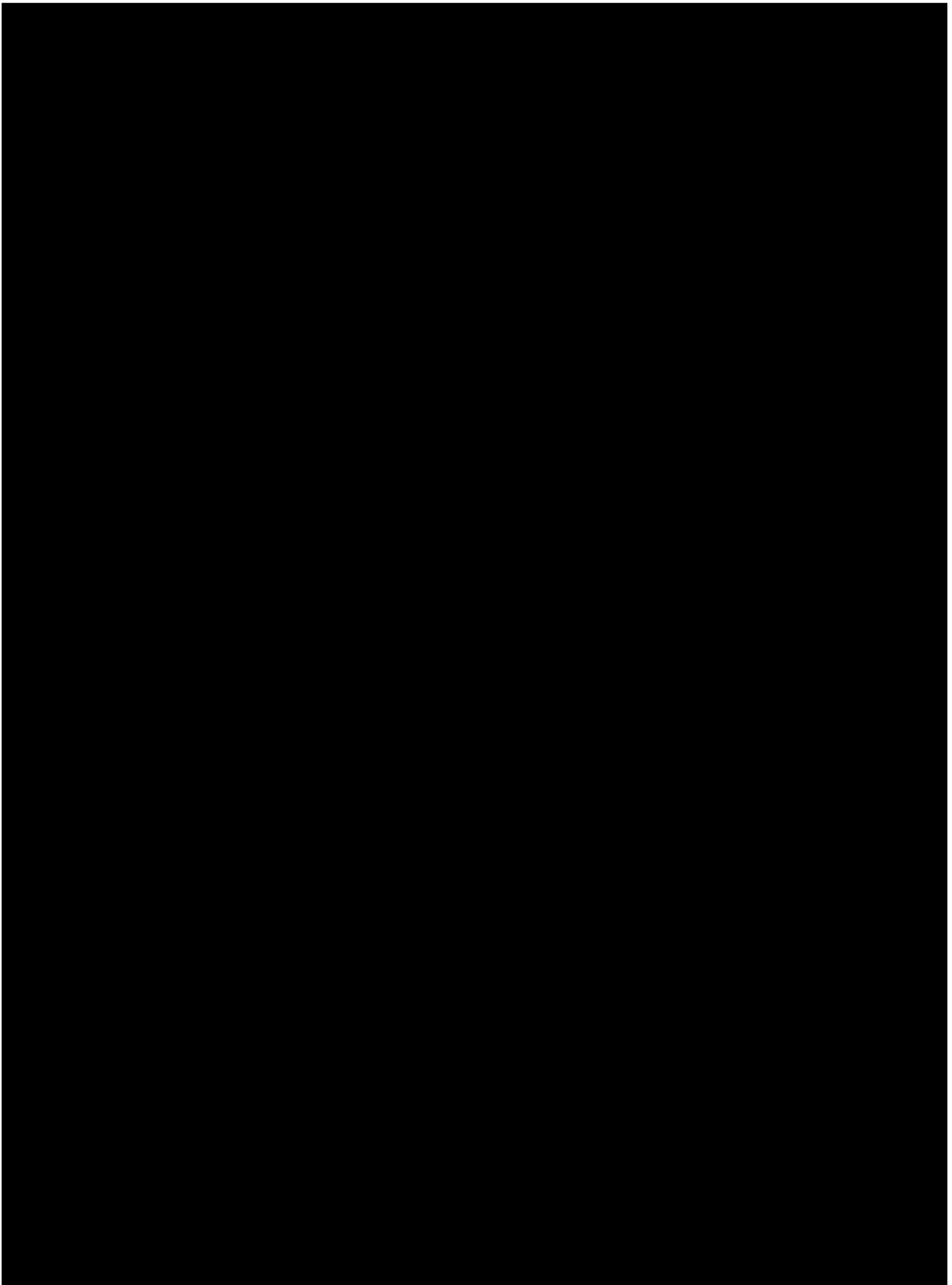


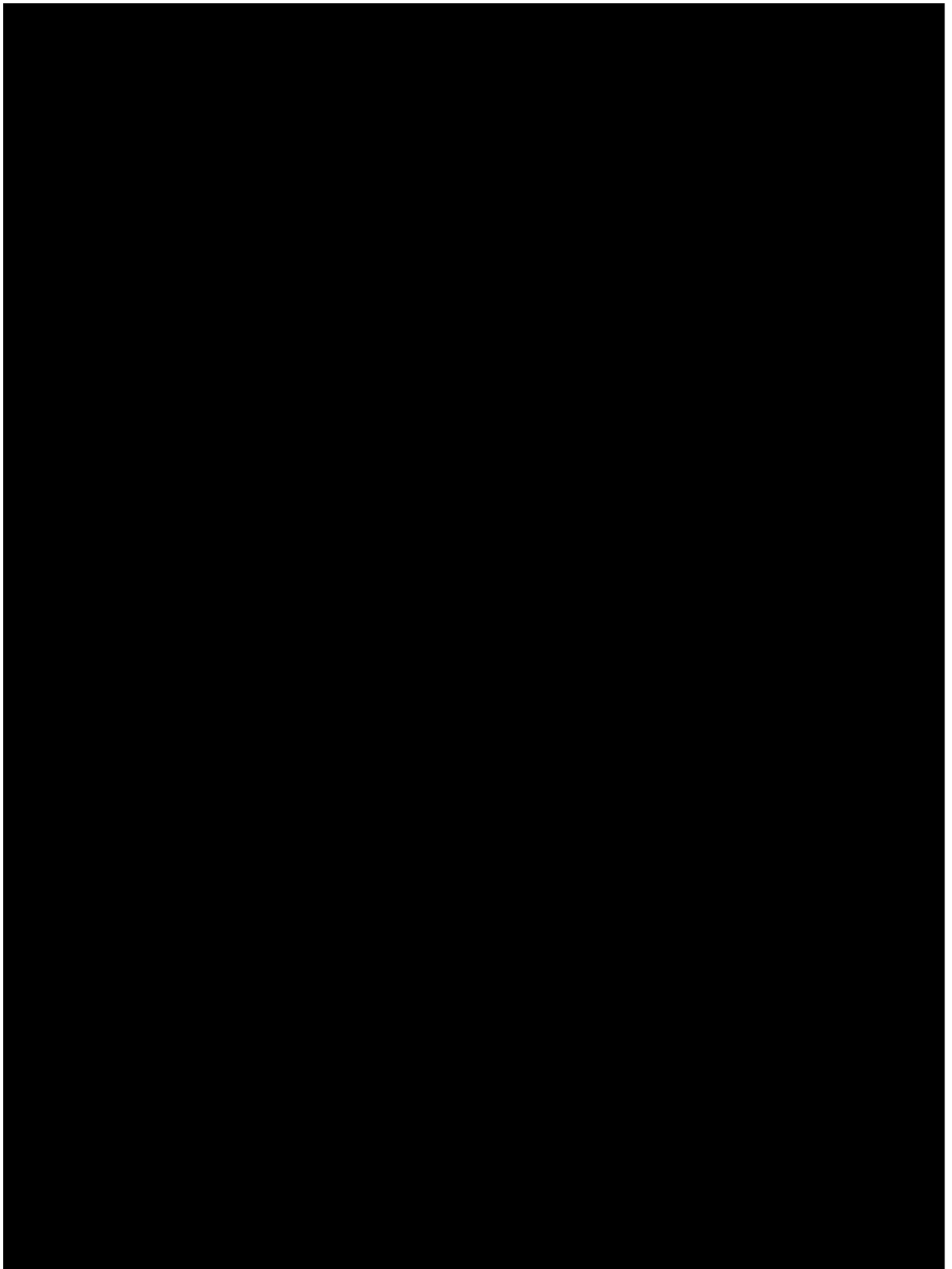


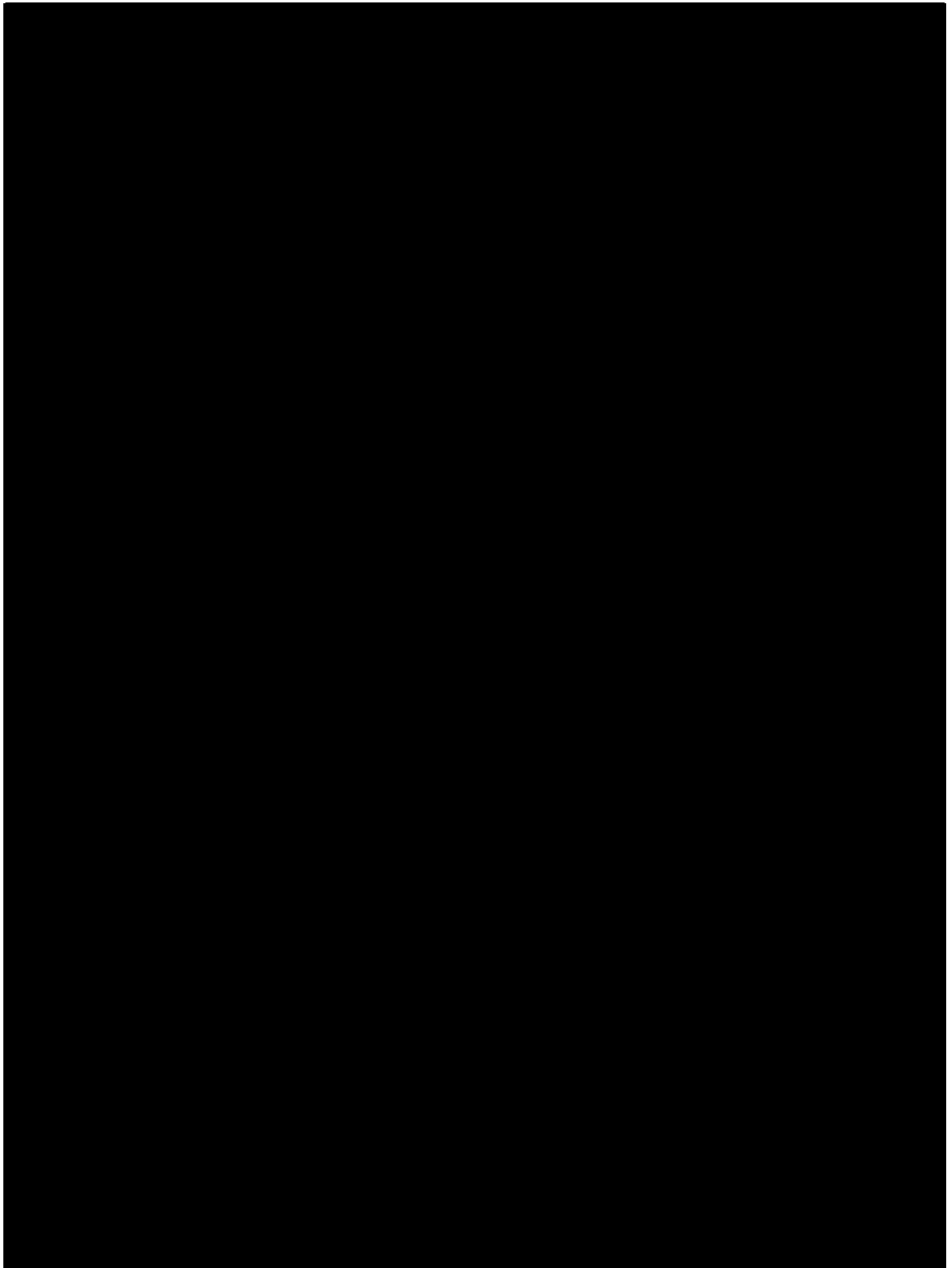
--	--	--

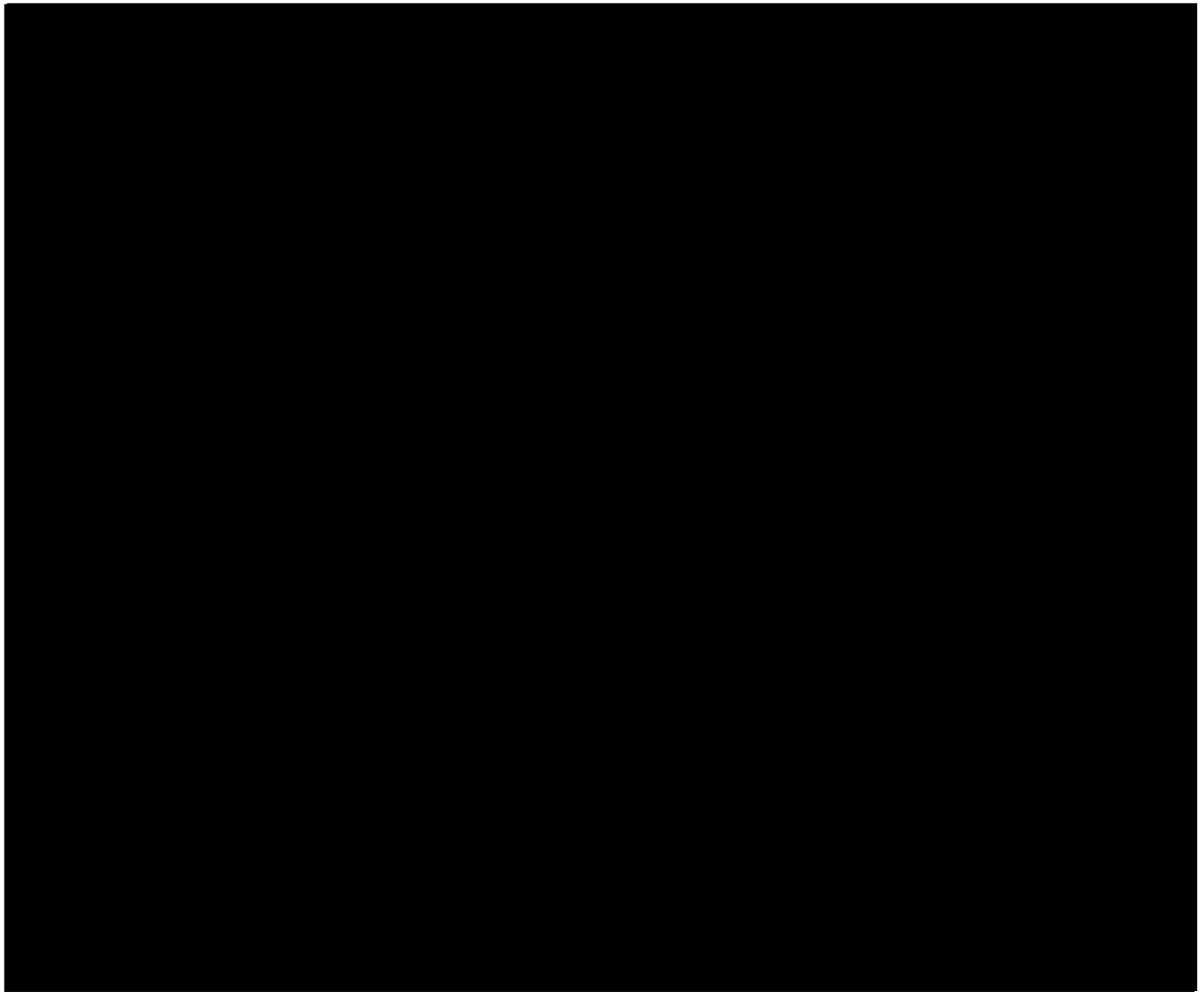






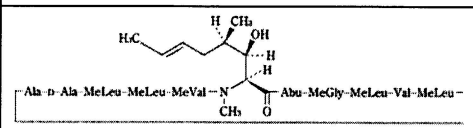






1.7 同種同効品一覽表

1 シクロスポリン, プレドニゾロン, タクロリムス水和物, クロベタゾールプロピオン酸エステル

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾロン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
販売名	ネオーラル内用液 ネオーラル 10mg、25mg、50mg カプセル			
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社			
承認年月日	腎、肝、骨髄移植、パーチェット病、乾癬、再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群：2000 年 3 月 14 日 - 心移植：2001 年 6 月 20 日 - 肺移植：2003 年 1 月 31 日 - 脾移植：2005 年 1 月 26 日 - 全身型重症筋無力症：2006 年 6 月 15 日			
再評価年月日 再審査年月日	再審査期間満了日 - 再生不良性貧血、赤芽球癆：2005 年 9 月 28 日 - ネフローゼ症候群：2006 年 1 月 30 日 - 心移植、肺移植、脾移植：2011 年 6 月 19 日			
規制区分	劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること			
化学構造式	 Abu = (2S)-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 一般名：シクロスポリン (Ciclosporin) 化学名：cyclo[-[(2S, 3R, 4R, 6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-6-octenoyl]-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：C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂ 分子量：1202.61			

一般的名称	シクロスポリン			プレドニゾン			タクロリムス水和物			クロベタゾールプロピオン酸エステル		
剤型・含量	ネオーラル 内用液	成分・ 含量	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]									
		添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール									
		外観・ 性状	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。									
	ネオーラル 10mg カプセル	成分・ 含量	1 カプセル中シクロスポリン (日局) 10mg									
		添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有									
		外観・ 性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。									
		内容物	微黄色～微黄褐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										
		識別 コード	N/R 10									
		大きさ (約)	長径：8.9mm 短径：6.7mm 質量：0.2g									

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン		プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
剤型・含量 (つづき)	ネオーラル 25mg カプセル	成分・ 含量			
		添加物			
		外観・ 性状			
		内容物			
		外 形			
		識別 コード			
		大きさ (約)			
	ネオーラル 50mg カプセル	成分・ 含量			
		添加物			
		外観・ 性状			
		内容物			
		外 形			
		識別 コード			
		大きさ (約)			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
効能・効果	1. 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 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. ベーチェット病（眼症状のある場合） 4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬 5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆 6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） 7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） 8. アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
効能・効果 (つづき)				

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
効能・効果 (つづき)				
	＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞ (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、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。 (2) 再生不良性貧血に使用する場合において、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。 (3) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。 (4) アトピー性皮膚炎患者については、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			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
用法・用量	1. 腎移植の場合 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。 2. 肝移植の場合 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。 3. 心移植、肺移植、脾移植の場合 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。 4. 骨髄移植の場合 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。 5. ペーチェット病の場合 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。 6. 乾癬の場合 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。 7. 再生不良性貧血の場合 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。 8. ネフローゼ症候群の場合 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。			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
用法・用量 (つづき)	9. 全身型重症筋無力症の場合 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。 10. アトピー性皮膚炎の場合 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。 ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ (1) サンディミュンを服用している患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として1：1の比(mg/kg/日)で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度(AUC、Cmax)が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査(血清クレアチニン、血圧等)を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量(初めてサンディミュンを服用する時の投与量)より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。 (2) 本剤の投与にあたっては血中トラフ値(trough level)を測定し、投与量を調節すること。 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。 2) ペーチェット病、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。 (3) 臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。 (4) 再生不良性貧血患者に投与する際には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。			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
用法・用量 (つづき)	(5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、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。 (6) ネフローゼ症候群患者に投与する際、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。 (7) アトピー性皮膚炎患者に投与する際には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。			
使用上の注意	【警告】 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。 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。 3. 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、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、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。 一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、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。（【薬物動態】の項参照） （赤字・赤枠）			

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
使用上の注意 （つづき）	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦 （「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. タクロリムス（外用剤を除く）、ビタパスチン、 ロスパスチン、ボセンタンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照） （赤枠） 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 神経ペーチェット病の患者〔神経ペーチェット病症状の悪化が報告されている。〕 （赤枠）			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
使用上の注意 (つづき)	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕 (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕 (3) 肝機能障害のある患者〔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。〕 (4) 脾機能障害のある患者〔脾機能が悪化するおそれがある。〕 (5) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕 (6) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕 (7) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕 (8) PUVA療法中の患者（「3. 相互作用」の項参照） (9) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照） (10) 低出生体重児、新生児又は乳児（<u>アトピー性皮膚炎の適応を除く。</u>「7. 小児等への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (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し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。 (2) 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュン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。 (3) 腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、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。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 (4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、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。			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
使用上の注意 (つづき)	(5) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。 (6) 副腎皮質ホルモン剤以外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。 (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) 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、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、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。 (9) ペーチェット病患者において、神経ペーチェット病症状（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。 (10) アトピー性皮膚炎患者においては、<u>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。</u> (11) アトピー性皮膚炎患者においては、<u>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。また、本剤投与中に黄色ブドウ球菌による皮膚感染を合併した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。</u> 3. 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。特に、本剤は主に代謝酵素チトクロームP450 3A (CYP3A) 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。			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
使用上の注意 (つづき)	(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）	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）（プログラム）	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が及び副作用が相互に増強されたと考えられる。	
	ピタバスタチン（リパロ）ロスバスタチン（クレストール）	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、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（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）する。	
ボセンタン（トラクリア）	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。		

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
使用上の注意 (つづき)	(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	PUVA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 ムロモナブ CD3(OKT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG)製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)	共に免疫抑制作用を有するため。	
	ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 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 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 インドメタシン等 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と考えられる。	
	メルファラン注射剤		機序は不明である。	

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン		プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル														
使用上の注意 (つづき)	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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 ペラバミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダル ホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ</td><td>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。</td><td>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ことが考えられる。</td></tr><tr><td>メトクロプラミド</td><td></td><td>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。</td></tr><tr><td>アセタゾラミド</td><td></td><td>機序は不明である。</td></tr><tr><td>グレープフルーツジュース</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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 ペラバミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダル ホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ	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ことが考えられる。	メトクロプラミド		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		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。			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
	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 ペラバミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダル ホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ	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ことが考えられる。																
	メトクロプラミド		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		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。																	

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン			プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル														
使用上の注意 (つづき)	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・ 措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン チクロピジン トログリタゾン 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</td><td rowspan="3">本剤の血中濃度が下降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。</td><td>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ことが考えられる。</td></tr><tr><td>オクトレオチド プロブコール</td><td>これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。</td></tr><tr><td>テルビナフィン</td><td>機序は不明である。</td></tr><tr><td>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</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>副腎皮質ホルモン剤</td><td>高用量メチルプレドニゾンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾンのクリアランスを低下させるとの報告もある。</td><td>相互に代謝を阻害すると考えられる。</td></tr></table>	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 チクロピジン トログリタゾン 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	本剤の血中濃度が下降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ことが考えられる。	オクトレオチド 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。	副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。			
	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 チクロピジン トログリタゾン 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	本剤の血中濃度が下降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ことが考えられる。																	
	オクトレオチド 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。																	
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。																		

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン			プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
使用上の注意 (つづき)	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子			
	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。			
	コルヒチン	ミオパシー、筋痛、筋力低下、腎障害、肝障害があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。	機序は不明である。			
	HMG-CoA還元酵素 阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急性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。			
	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。			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル															
使用上の注意 (つづき)	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・ 措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>不活化ワクチン 不活化インフル エンザ ワクチン等</td><td>ワクチンの効果 が得られないお それがある。</td><td>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。</td></tr><tr><td>ニフェジピン</td><td>歯肉肥厚があら われやすい。</td><td>歯肉肥厚の副作 用が相互に増強 されると考えら れる。</td></tr><tr><td>カリウム保持性利 尿剤 スピロノラクト ン等</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>利尿剤 チアジド系利尿 剤 フロセミド等</td><td>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。</td><td>高尿酸血症の副 作用が相互に増 強されると考え られる。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子	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	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。			
	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因子																
	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	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。																	
4. 副作用																			
本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例340例中、何らかの副作用が報告されたのは141例（41.5%）で、臨床検査値異常が報告されたのは160例（47.1%）であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185例中29例（15.7%）で副作用が報告され、臨床検査値異常は44例（23.8%）で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。																			
このうち本剤のアトピー性皮膚炎を対象とした国内臨床試験における副作用発現状況は以下のとおりである。																			
アトピー性皮膚炎 国内臨床試験において、本剤を投与された205例中、何らかの副作用が報告されたのは123例(60.0%)で、主なものは毛包炎21例(10.2%)、血中トリグリセリド増加18例(8.8%)、血中ビリルビン増加18例(8.8%)、鼻咽頭炎11例(5.4%)等であった。 (承認時までの集計)																			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
使用上の注意 (つづき)	なお、サンディミューンカプセル・内用液・注射液に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況を以下に示す。 腎移植 1,929例中、何らかの副作用が報告されたのは555例（28.8％）で、主なものは腎機能障害227件（11.8％）、肝機能障害136件（7.1％）、多毛106件（5.5％）、振戦101件（5.2％）、糖尿74件（3.8％）、高血圧57件（3.0％）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 27例中、何らかの副作用が報告されたのは9例（33.3％）で、主なものは多毛3件（11.1％）、歯肉肥厚2件（7.4％）、高血圧2件（7.4％）、BUN上昇2件（7.4％）等であった。 （承認時まで及び1991年11月4日までの集計） 骨髄移植 218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例（57.8％）で、主なものは腎機能障害67件（30.7％）、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 361例中、何らかの副作用が報告されたのは269例（74.5％）で、主なものは腎機能障害124件（34.3％）、肝機能障害90件（24.9％）、多毛83件（23.0％）、熱感39件（10.8％）、歯肉肥厚24件（6.6％）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 1,439例中、何らかの副作用が報告されたのは384例（26.7％）で、主なものは血圧上昇107件（7.4％）、腎機能障害57件（4.0％）、多毛44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） 再生不良性貧血、赤芽球癆 54例中、何らかの副作用（臨床検査値異常を除く）が報告されたのは24例（44.4％）で、主なものは多毛6件（11.1％）、嘔気6件（11.1％）、浮腫4件（7.4％）等であった。 （承認時までの集計） ネフローゼ症候群 550例中、何らかの副作用が報告されたのは162例（29.5％）で、主なものは多毛47件（8.6％）、高血圧44件（8.0％）、腎機能障害31件（5.6％）等であった。 （承認時までの集計） 心移植、肺移植、脾移植、全身型重症筋無力症については、国内において承認時までに、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
使用上の注意 (つづき)	(1) 重大な副作用 1) 腎障害：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度に見られる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下が見られる。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見られる。〕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（「3. 相互作用」の項参照）との併用により起こりやすい。〕 （頻度不明） なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇が見られた場合は、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。 2) 肝障害：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇、黄疸があらわれることがあるのでこのような場合には減量するなど適切な処置を行うこと。（頻度不明） 3) 中枢神経系障害：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、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、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見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。（頻度不明） 4) 神経ペーチェット病症状：ペーチェット病患者において神経ペーチェット病症状（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。 （ペーチェット病患者での頻度：0.1%～5%未満） 5) 感染症：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。強力な免疫抑制下では急激に重症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し、適切な処置を行うこと。（頻度不明）			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロバタゾールプロピオン酸エステル
使用上の注意 (つづき)	6)急性膵炎：急性膵炎（初期症状：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。 （頻度：0.1%～5%未満） 7)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）（頻度：0.1%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)溶血性貧血（頻度不明）、血小板減少（0.1%～5%未満）：溶血性貧血、血小板減少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。 9)横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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。 （頻度不明） 10)悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）：他の免疫抑制剤（副腎皮質ホルモン剤を除く）と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることある。 （頻度不明） 11)クリーゼ：全身型重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので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。 （頻度不明）			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン					プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
使用上の注意 (つづき)	(2)その他の副作用							
		頻度不明	5 %以上	0.1%～ 5 %未満	0.1%未満			
	過敏症	－	－	発疹 ^{注)}	－			
	循環器	－	血圧上昇	－	－			
	血 液	－	－	貧血、白血球減少	－			
	消化器	－	－	消化管潰瘍、悪心・嘔吐、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	－			
	皮 膚	脱毛	多毛	－	－			
	精 神 神経系	末梢神経障害	－	振戦、頭痛、しびれ、めまい	眠気、異常感覚			
	代謝 異常	－	－	糖尿・高血糖、高カリウム血症、高尿酸血症、高脂血症、低マグネシウム血症	体液貯留			
	感覚器	－	－	耳鳴	視力障害、難聴			
筋骨格系	筋痙攣	－	－	ミオパシー、筋痛、筋脱力、関節痛				
その他	月経障害、出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、良性頭蓋内圧亢進症	－	歯肉肥厚、熱感、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加	のぼせ、女性化乳房				
注) このような場合には投与を中止すること								

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
使用上の注意 (つづき)	5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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。〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕 7. 小児等への投与 (1) アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施されておらず、用法・用量及び安全性は確立していない（使用経験がない）ので、これらの患者へは本剤投与による有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しないこと。（【警告】の項参照） なお、他の適応疾患については、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、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。 (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。 (3) 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（サンディミューンカプセル及び内用液での成績）では成人（18～32％）に比べ小児（26～41％）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18％）、AI-P上昇（7％前後）の発現が成人（多毛：2～3％、AI-P上昇：1％前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。 8. 過量投与 徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等 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。			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	シクロスポリン	プレドニゾロン	タクロリムス水和物	クロベタゾールプロピオン酸エステル
使用上の注意 (つづき)	9. 適用上の注意 (1) 本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）を同時に用いることは避けること。〔本剤はサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、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。〕 (2) 薬剤交付時：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報告されている） 10. その他の注意 (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。 (2) <u>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</u>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<u>患者の皮膚の状態に注意</u>すること。 (3) サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホル® EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。 (4) 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。 (5) <u>血中濃度測定用採血</u>：血中濃度測定のための血液採取は<u>末梢血</u>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。〕 (6) 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（1 mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。			
添付文書の 作成年月日	2008年7月：添付文書（案）			
備 考	下線部：今回効能追加に関連して追加又は修正した部分			

1.8 添付文書(案)

1.8.1 添付文書(案)

(注)最新の添付文書を参照する

貯法：

室温保存
約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること（内用液）
服薬直前までPTP包装のまま保存すること（カプセル）

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

免疫抑制剤
（カルシニューリンインヒビター）
劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

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

シクロスポリン製剤

**

承認番号	内用液：21200AMY00065000
	10mg：21200AMY00062000
	25mg：21200AMY00063000
	50mg：21200AMY00064000
薬価収載	2000年 5 月
販売開始	2000年 5 月
国際誕生	1993年 2 月
効能追加	200 年 月

NOVARTIS

【警告】

- 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。
 - 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。
 - 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、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、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
- 一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、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。【薬物動態】の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

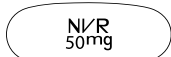
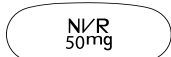
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

神経バチエット病の患者〔神経バチエット病症状の悪化が報告されている。〕

【組成・性状】

ネオーラル内用液	成分・含量	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 物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール
	外観・性状	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。

ネオーラル10mgカプセル	成分・含量	1 カプセル中シクロスポリン（日局）10mg	
	添 加 物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。	
	内 容 物	微黄色～微黄褐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		
	*識別コード	NVR 10	
ネオーラル25mgカプセル	成分・含量	1 カプセル中シクロスポリン（日局）25mg	
	添 加 物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三二酸化鉄含有	
	外観・性状	淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。	
	内 容 物	微黄色～微黄褐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		
	*識別コード	NVR 25mg	
ネオーラル50mgカプセル	成分・含量	1 カプセル中シクロスポリン（日局）50mg	
	添 加 物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。	
	内 容 物	微黄色～微黄褐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		
	*識別コード	NVR 50mg	
	大きさ(約)	長径：8.9mm 短径：6.7mm 質量：0.2g	
	大きさ(約)	長径：14mm 短径：8.2mm 質量：0.4g	
	成分・含量	1 カプセル中シクロスポリン（日局）50mg	
	添 加 物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。	
	内 容 物	微黄色～微黄褐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		
	*識別コード	NVR 50mg	
	大きさ(約)	長径：21.9mm 短径：8.5mm 質量：0.8g	

【効能又は効果】

1. 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
 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
 3. ベーチェット病（眼症状のある場合）
 4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
 5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆
 6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
 7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- ** 8. アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）**

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、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。
 - (2) 再生不良性貧血に使用する場合において、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。
 - (3) 全身型重症筋無力症では、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なでない。
- ** (4) アトピー性皮膚炎患者については、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。**

【用法及び用量】

1. 腎移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2 mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
2. 肝移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16 mg/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5～10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
3. 心移植、肺移植、脾移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15 mg/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2～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
4. 骨髄移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12 mg/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。
5. ベーチェット病の場合
通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/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1～2 mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
6. 乾癬の場合
通常、1日量5 mg/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1 mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
7. 再生不良性貧血の場合
通常、シクロスポリンとして1日量6 mg/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。

8. ネフローゼ症候群の場合

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1.5 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5 mg/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3 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5 mg/kgを投与する。

9. 全身型重症筋無力症の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/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3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

**** 10. アトピー性皮膚炎の場合**

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3 mg/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5 mg/kgを超えないこと。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

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

- 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。

**** 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、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。**

- (3) 臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。
- (4) 再生不良性貧血患者に投与する際には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。
- (5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であられるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

- (6) ネフローゼ症候群患者に投与する際、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。

**** (7) アトピー性皮膚炎患者に投与する際には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。**

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔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。〕
- (4) 脾機能障害のある患者〔脾機能が悪化するおそれがある。〕
- (5) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕
- (6) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- (7) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕
- (8) PUVA療法中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- (9) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- ** (10)** 低出生体重児、新生児又は乳児（アトピー性皮膚炎の適応を除く。「7. 小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (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し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。
- (2) 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュン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。
- (3) 腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、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。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、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。
- (5) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (6) 副腎皮質ホルモン剤以外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。
- (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) **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、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。**なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、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。
- (9) パーチェット病患者において、**神経パーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。**
- ** (10)** アトピー性皮膚炎患者においては、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。
- ** (11)** アトピー性皮膚炎患者においては、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。また、本剤投与中に黄色ブドウ球菌による皮膚感染を合併した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。

3. 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。特に、本剤は主に代謝酵素チトクロームP450 3A（CYP3A）系で代謝されるので、本酵素の活性に影響する医薬品・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。

(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）	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GRAF）	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。
ビタバスタチン（リパロ） ロスバスタチン（クレストール）	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、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（ビタバスタチン：Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：Cmax10.6倍、AUC7.1倍）する。
ボセンタン（トラクリア）	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。

(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	PUVA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 ムロモナブCD3（OKT3） 抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG） 製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 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 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 スリダク インドメタシン等 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ	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。
メトクロプラミド		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		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って考えられる。
リファンピシン チクロピジン トログリタゾン 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	本剤の血中濃度が下降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 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。
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 バクリタキセル	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。
コルヒチン	ミオパシー、筋痛、筋力低下、腎障害、肝障害等があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。	機序は不明である。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK（CPK）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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 スピロラクトン等	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。

*** 4. 副作用

本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例340例中、何らかの副作用が報告されたのは141例（41.5％）で、臨床検査値異常が報告されたのは160例（47.1％）であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185例中29例（15.7％）で副作用が報告され、臨床検査値異常は44例（23.8％）で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。
 このうち、本剤のアトピー性皮膚炎を対象とした国内臨床試験における副作用発現状況は以下のとおりである。

アトピー性皮膚炎 国内臨床試験において、本剤を投与された205例中、何らかの副作用が報告されたのは123例（60.0％）で、主なものは毛包炎21例（10.2％）、血中トリグリセリド増加18例（8.8％）、血中ビリルビン増加18例（8.8％）、鼻咽頭炎11例（5.4％）等であった。（承認時までの集計）

なお、サンディミュンカプセル・内用液・注射液に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況を以下に示す。

腎移植 1,929例中、何らかの副作用が報告されたのは555例（28.8％）で、主なものは腎機能障害227件（11.8％）、肝機能障害136件（7.1％）、多毛106件（5.5％）、振戦101件（5.2％）、糖尿74件（3.8％）、高血圧57件（3.0％）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 27例中、何らかの副作用が報告されたのは9例（33.3％）で、主なものは多毛3件（11.1％）、歯肉肥厚2件（7.4％）、高血圧2件（7.4％）、BUN上昇2件（7.4％）等であった。（承認時まで及び1991年11月4日までの集計）

骨髄移植 218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例（57.8％）で、主なものは腎機能障害67件（30.7％）、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 361例中、何らかの副作用が報告されたのは269例（74.5％）で、主なものは腎機能障害124件（34.3％）、肝機能障害90件（24.9％）、多毛83件（23.0％）、熱感39件（10.8％）、歯肉肥厚24件（6.6％）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 1,439例中、何らかの副作用が報告されたのは384例（26.7％）で、主なものは血圧上昇107件（7.4％）、腎機能障害57件（4.0％）、多毛44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）
再生不良性貧血、赤芽球癆 54例中、何らかの副作用（臨床検査値異常を除く）が報告されたのは24例（44.4％）で、主なものは多毛6件（11.1％）、嘔気6件（11.1％）、浮腫4件（7.4％）等であった。

（承認時までの集計）
ネフローゼ症候群 550例中、何らかの副作用が報告されたのは162例（29.5％）で、主なものは多毛47件（8.6％）、高血圧44件（8.0％）、腎機能障害31件（5.6％）等であった。（承認時までの集計）
心移植、肺移植、脾移植、全身型重症筋無力症については、国内において承認時までに、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

1) **腎障害**：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度に見られる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下が見られる。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見られる。〕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（「3. 相互作用」の項参照）との併用により起こりやすい。〕

（頻度不明）
なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇が見られた場合は、本剤による腎障害が拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

2) **肝障害**：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇、黄疸があらわれることがあるのでこのような場合には減量するなど適切な処置を行うこと。（頻度不明）

3) **中枢神経系障害**：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、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、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見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。（頻度不明）

4) **神経バチエット病症状**：バチエット病患者において神経バチエット病症状（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。（バチエット病患者での頻度：0.1％～5％未満）

5) **感染症**：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。強力な免疫抑制下では急激に重症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し、適切な処置を行うこと。（頻度不明）

6) **急性脾炎**：急性脾炎（初期症状：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。（頻度：0.1％～5％未満）

7) **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）**（頻度：0.1％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) **溶血性貧血**（頻度不明）、**血小板減少**（0.1％～5％未満）：溶血性貧血、血小板減少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。

9) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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。（頻度不明）

10) **悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）**：他の免疫抑制剤（副腎皮質ホルモン剤を除く）と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まること。（頻度不明）

11) **クリーゼ**：全身型重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので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。（頻度不明）

(2) その他の副作用

	頻度不明	5％以上	0.1％～5％未満	0.1％未満
過 敏 症	－	－	発疹 ^{注)}	－
循 環 器	－	血圧上昇	－	－
血 液	－	－	貧血、白血球減少	－
消 化 器	－	－	消化管潰瘍、悪心・嘔吐、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	－
皮 膚	脱毛	多毛	－	－
精神神経系	末梢神経障害	－	振戦、頭痛、しびれ、めまい	眠気、異常感覚
代 謝 異 常	－	－	糖尿・高血糖、高カリウム血症、高尿酸血症、高脂血症、低マグネシウム血症	体液貯留
感 覚 器	－	－	耳鳴	視力障害、難聴
筋骨格系	筋痙攣	－	－	ミオパシー、筋痛、筋脱力、関節痛
そ の 他	月経障害、出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、良性頭蓋内圧亢進症	－	歯肉肥厚、熱感、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加	のぼせ、女性性乳房

注) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

- *(1) アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、用法・用量及び安全性は確立していない（使用経験がない）ので、これらの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ない限り投与しないこと。〔【警告】の項参照〕
なお、他の適応疾患については、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、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。
- (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。
- (3) 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（サンディミュンカプセル及び内用液での成績）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％）、Al-P上昇（7％前後）の発現が成人（多毛：2～3％、Al-P上昇：1％前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。

8. 過量投与

徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等
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。

9. 適用上の注意

- (1) 本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）を同時に用いることは避けること。〔本剤はサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、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。〕
- (2) 薬剤交付時：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報告されている）

10. その他の注意

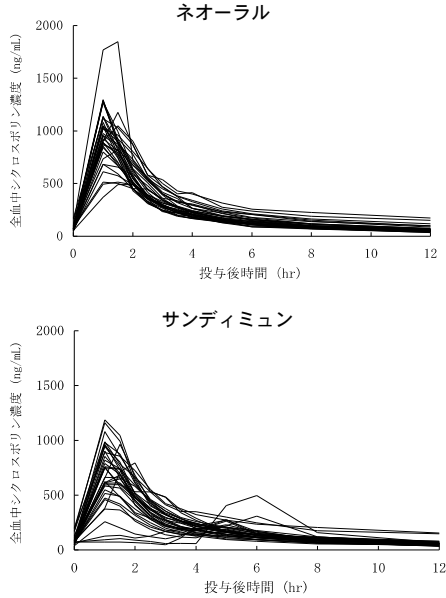
- (1) 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。
- *(2) 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるので患者の皮膚の状態に注意すること。
- (3) サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモール®EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。
- (4) 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、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。

- (5) 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔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。〕
- (6) 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度^{1～4)}

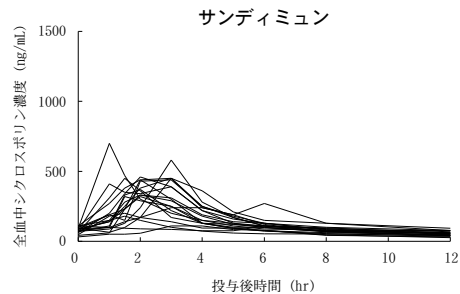
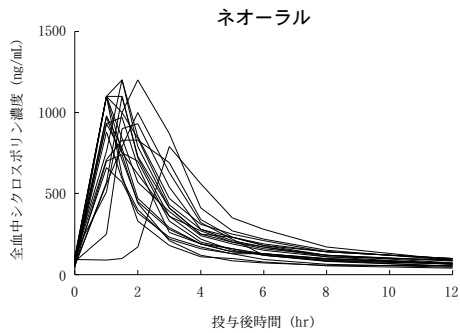
- (1) 移植後腎機能の安定した18名の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、血中濃度の推移は図のようであった（本剤投与1～1.5時間後に全血中シクロスポリン濃度が約1,770～1,850ng/mLまで上昇した1例は、感染症の治療に用いた薬剤とシクロスポリンの薬物相互作用の影響が考えられたが原因は不明である）。また、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった。



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

（平均値±S. D.）

- (2) サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す20例に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、血中濃度の推移は図のようであった。また、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。（吸収不良例：dose normalized AUC_{1-5hr}が10ng・hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定）



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

(平均値±S.D.)

- (3) 本剤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。
2. 代謝^{5~7)}
シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A系で代謝され、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。(外国人のデータ)
3. 排泄⁸⁾
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³H-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)。(外国人のデータ)

【臨床成績】

1. 腎移植における拒絶反応の抑制^{9, 10)}
新規投与例(生体腎47例、死体腎15例)における1年生着率及び生存率(Kaplan-Meier法)は、生体腎で94.8%及び100%、死体腎で93.3%及び100%であった。拒絶反応が発現した症例は、生体腎では51.1%(24例/47例)、死体腎では53.3%(8例/15例)であった。サンディミュンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持された。
2. 肝移植における拒絶反応の抑制^{11~13)}
サンディミュンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者8例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験を実施した結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床問題となる所見はなかった。
3. 心移植における拒絶反応の抑制^{14, 15)}
①ネオオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6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、ネオオーラル群42.6%(80例/188例)、サンディミュン群41.7%(80例/192例)であった。また、生存率はネオオーラル群93.1%(175例/188例)、サンディミュン群92.7%(178例/192例)であった。移植後6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。(外国人のデータ)

②心移植患者139例の3剤併用療法(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回(患者当たり0.18回)と従来の治療法(シクロスポリン+ステロイド、患者当たり0.84回)に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1年生存率は92%、3年生存率は85%、5年生存率は78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた。(外国人のデータ)

4. 肺移植における拒絶反応の抑制^{16, 17)}

- 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(抗胸腺細胞グロブリン)群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%(5例/22例)、非ATG群で55%(12例/22例)とATG群で有意(p=0.03)に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。(外国人のデータ)

5. 脾移植における拒絶反応の抑制^{18, 19)}

- ①脾腎同時移植患者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、移植脾の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脾腎同時移植患者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年までの移植脾に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%(9例/25例)、非ATG群76%(19例/25例)とATG群で有意(p<0.01)に少なかった。(外国人のデータ)

6. 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²⁰⁾

新規投与例に対して、サンディミュン注射剤及び本剤を投与して検討した結果、グレード2以上の急性移植片対宿主反応(GVHD)の累積発症率(Kaplan-Meier法)は血縁での移植で22.3%、非血縁で26.7%であった。

7. ペーチェット病²¹⁾

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。

8. 乾癬^{22, 23)}

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。

9. 再生不良性貧血、赤芽球癆²⁴⁾

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。

10. ネフローゼ症候群²⁵⁾

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。

**11. アトピー性皮膚炎

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオオラル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（ネオオラル群-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、ネオオラル群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された。

評価項目	例数	ベースライン 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					
ネオオラル群	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					
ネオオラル群	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）

なお、全身型重症筋無力症に対する臨床試験は国内においては実施されていない。

【薬効薬理】

本剤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。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。本剤は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。

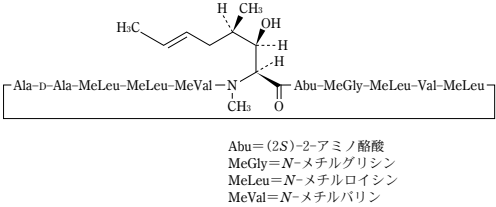
1. 本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する（マウス脾細胞 *in vitro*）。
2. 本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro*、*ex vivo*）。
3. 本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている（ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*）。
4. 本剤は動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髄（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）、脾（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、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。
5. 本剤は網膜可溶性抗原（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（ラット）。
6. 乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。
7. 再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の *in vitro*におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。

8. 本剤は抗糸球体基底膜（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。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：シクロスポリン（Ciclosporin）

化学名：*cyclo* - [(2S, 3R, 4R, 6E) -3-Hydroxy-4-methyl-2-methylaminooct-6-enoyl]-L-2-aminobutanoyl-L-N-methylglycyl-L-methyl-L-leucyl-L-valyl-L-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-L-methyl-L-leucyl-L-methyl-L-leucyl-L-methyl-L-valyl-}

分子式：C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

分子量：1202.61

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。

【取扱い上の注意】

カプセル：

吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。

【承認条件】

サンディミュンから本剤に切り換えた際の投与量、トラフ値、AUC、Cmax、有効性及び安全性に関するデータが十分とはいえないことから、適切な市販後調査を実施し、その結果を遅滞なく報告の上、適宜添付文書等に反映すること。

【包装】

ネオオラル内用液	50mL	1瓶
ネオオラル10mgカプセル	100カプセル	（両面アルミニウムPTP）
ネオオラル25mgカプセル	100カプセル	（両面アルミニウムPTP）
ネオオラル50mgカプセル	100カプセル	（両面アルミニウムPTP）

【主要文献】

- 1) 高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.), 5, 1999 [SIMJ15603]
- 2) 高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.), 25, 1999 [SIMJ15604]
- 3) Levy, G. A. et al. : 社内資料 [SIMU01002]
- 4) Mueller, E. A. et al. : 社内資料 [SIMU01003]
- 5) Kronbach, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 43(6), 630, 1988 [SIMM06322]
- 6) Combalbert, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 17(2), 197, 1989 [SIMM08003]
- 7) Wood, A. J. et al. : Transplant. Proc. 15(4) (Suppl. 1/2), 2409, 1983 [SIMM00849]
- 8) Beveridge, T. : In : "Cyclosporin A" Ed. White, D. J. G. ; Elsevier Biomedical Press(1982) p35 [SIMM00315]
- 9) 打田和治ほか：今日の移植 12(Suppl.), 65, 1999 [SIMJ15606]
- 10) 岡崎肇ほか：今日の移植 12(Suppl.), 79, 1999 [SIMJ15607]
- 11) 橋倉泰彦ほか：今日の移植 12(Suppl.), 99, 1999 [SIMJ15609]

- 12) 橋倉泰彦ほか：今日の移植 12(Suppl.), 109, 1999 [SIMJ15610]
13) 猪股裕紀洋ほか：今日の移植 12(Suppl.), 117, 1999 [SIMJ15611]
14) Eisen, H. J. et al. : Transplantation 68(5), 663, 1999 [SIMM30186]
15) Olivari, M. T. et al. : Circulation 82(5/Suppl. IV), 276, 1990 [SIMM11320]
16) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 107(2), 460, 1994 [SIMS00510]
17) Palmer, S. M. et al. : CHEST 116, 127, 1999 [SIMM29876]
18) Odorico, J. S. et al. : Clinical Transplants 1997 157, 1998 [SIMS00511]
19) Cantarovich, D. et al. : Kidney International 54(4), 1351, 1998 [SIMM28226]
20) 村田誠ほか：今日の移植 12(Suppl.), 87, 1999 [SIMJ15608]
21) Fujino, Y. et al. : Jpn. J. Ophthalmol. 43(4), 318, 1999 [SIMJ15128]
22) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科 60(6), 832, 1998 [SIMJ14285]
23) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科 60(6), 842, 1998 [SIMJ14286]
24) 溝口秀昭ほか：Biotherapy 12(11), 1459, 1998 [SIMJ14215]
25) 小山哲夫ほか：腎と透析 45(6), 823, 1998 [SIMJ14271]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30



(13)

「輸入品」

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区西麻布4-17-30

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びに その設定根拠

目次

1	効能・効果の案及びその設定根拠	3
1.1	効能・効果の案	3
1.2	効能・効果の案の設定根拠	3
1.2.1	国内臨床試験における選択基準の設定と試験成績	3
1.2.2	申請前相談の内容とその後の検討	7
2	用法・用量の案及びその設定根拠	11
2.1	用法・用量の案	11
2.2	用法・用量の案の設定根拠	12
2.2.1	開始用量	12
2.2.2	上限用量	13
2.2.3	用量調節	13
2.2.4	小児の用量	14
3	参考文献	14

1 効能・効果の案及びその設定根拠

1.1 効能・効果の案

1. 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
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. ベーチェット病（眼症状のある場合）
4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の 30 % 以上に及ぶものあるいは難治性の場合），膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，関節症性乾癬
5. 再生不良性貧血（重症），赤芽球癆
6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において，ステロイド剤の投与が効果不十分，又は副作用により困難な場合）
8. アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）

（下線部：追加箇所）

1.2 効能・効果の案の設定根拠

重症成人型アトピー性皮膚炎患者に対して国内で用いることが可能な治療薬の選択肢は，ステロイドの外用又は内服，タクロリムス水和物軟膏，抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤といったものに限られ，治療の目標を達成する上で十分とは言えない[1.5.3.1.3][2.5.1.1.3]。

本剤は，既にイギリスをはじめとする世界 60 カ国以上において，既存治療が無効又は適切でない重症成人型アトピー性皮膚炎に対する効能・効果を取得しており，単独又はステロイド外用剤と併用する形で臨床現場で広く使用されていることなどから，国内においても重症成人型アトピー性皮膚炎に対する治療の選択肢として必要な薬剤であると考え，日本においても外国での臨床試験結果及び使用経験を参考に，重症成人型アトピー性皮膚炎患者を対象に臨床試験を実施した。

1.2.1 国内臨床試験における選択基準の設定と試験成績

図 1.8.2.1-1 に国内臨床試験における被験者選択基準を示す。

本剤の国内での開発当初，用量設定試験（226 試験）では，被験者選択基準を 1) ステロイド外用剤（又は経口剤），抗アレルギー剤，抗ヒスタミン剤，光化学療法等による治療で効果が不十分又は無効の患者，及び副作用によりこれら薬剤が使用できない患者，2) 重症度スコアが 30 以上かつ罹病範囲スコアが 40 % 以上の重症成人型アトピー性皮膚炎患者とした。その結果，重症成人型アトピー性皮膚炎患者において，用量依存的な有効性を確認した[表 2.7.3.3-5][表 2.7.3.3-10]。

CTD 1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

そこで 226 試験の結果を基に、予定する効能・効果及び第 III 相試験の対象となる患者について検討した。予定する効能・効果（案）は「アトピー性皮膚炎（重症）」と設定し、第 III 相試験では、当時のガイドライン[山本 1999]を参考に、「皮疹の重症度スコアが 30 以上かつ罹病範囲スコアが 50 %以上の患者」と規定することで、本剤による治療対象となる「重症かつ皮疹が広範囲に及ぶアトピー性皮膚炎患者」が選定可能と考え、選択基準案を作成した。

本案に基づいて、20 年 月に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構）と治験相談を実施し、 については、

との助言を得た。また、

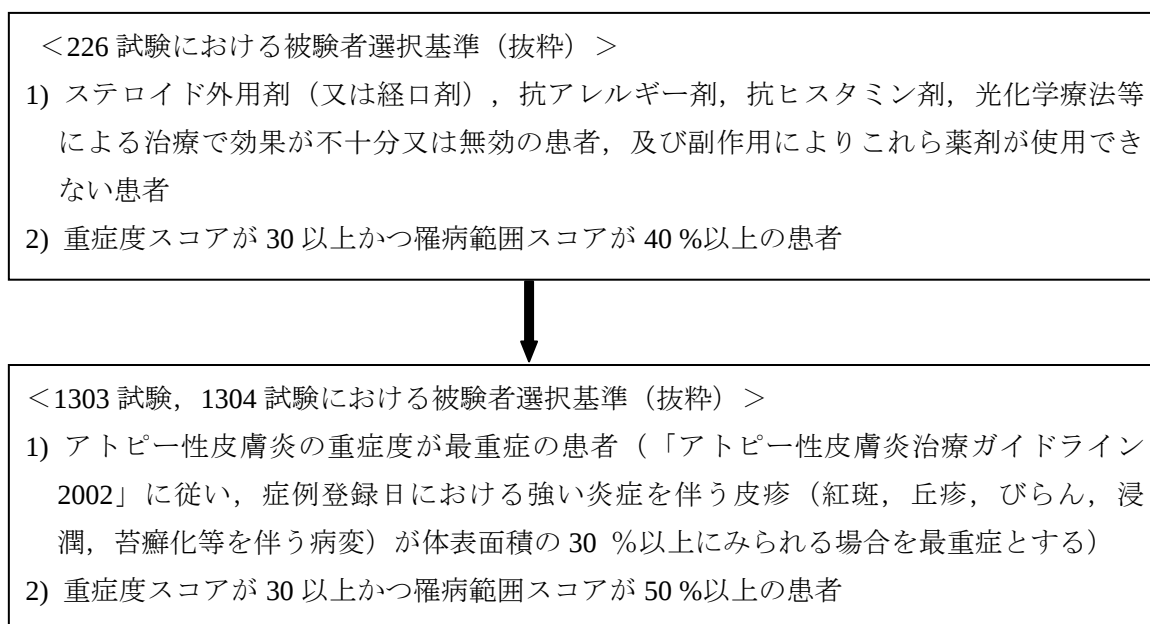
については、

との助言を得た。

[1.13-5]

以上の助言をふまえ、外国における承認状況、本剤の薬効薬理、並びに臨床的位置付けから判断し、本剤による治療の対象は、強い炎症を伴う皮疹を中心に広範な皮疹を認め、全身的な改善を必要とする「最重症」の成人アトピー性皮膚炎患者であると考えた。よって、プラセボ対照比較試験（1303 試験）、長期試験（1304 試験）では、当時のガイドライン（「平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究及び平成 9－13 年度厚生科学研究により作成されたアトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002」（以下、厚生労働省ガイドライン 2002））における「最重症」の定義を用いて、選択基準を 1) アトピー性皮膚炎の重症度が最重症の患者（症例登録日における強い炎症を伴う皮疹（紅斑、丘疹、びらん、浸潤、苔癬化等を伴う病変）が体表面積の 30 %以上にみられる場合を最重症とする）、2) 重症度スコアが 30 以上かつ罹病範囲スコアが 50 %以上の患者と規定した。なお、「罹病範囲スコア 50 %以上」という基準は、ステロイド外用剤を 1 日 2 回 10 g 塗布すれば体表面積の約 40%に塗布が可能と考えられるが、10 g 以上のステロイド外用剤を連用すると全身的な副作用発現のリスクが高まることから、ステロイド外用剤との差別化を考慮し、広範囲の皮疹を有する患者を選択するために設定した。

図 1.8.2.1-1 国内臨床試験における被験者選択基準



1303 試験での本剤の有効性の検証は，開始用量 3 mg/kg/日より開始した後，必要に応じて 2～5 mg/kg/日の範囲で用量調節を行いながら 8 週間投与するプラセボ対照二重盲検比較法により実施した。なお，併用療法は治験開始前 2 週以上継続使用している場合に限り，ステロイド外用剤は継続使用可能とし，タクロリムス水和物軟膏は顔面・頸部に限定して継続使用を可能とした。

その結果，主たる有効性解析対象集団（FAS）89 名（ネオオーラル群 44 名，プラセボ群 45 名）において，有効性の主要評価項目である最終重症度スコア変化率（平均値，以下同様）は，ネオオーラル群-63.0 %，プラセボ群-32.6 %で，変化率の群間差（ネオオーラル群－プラセボ群）は-30.3 %（95 %信頼区間：-41.1～-19.6）であり，最終罹病範囲スコア変化率は，ネオオーラル群-41.4%，プラセボ群-19.5%で，変化率の群間差（ネオオーラル群－プラセボ群）は-21.8 %（95 %信頼区間：-32.8～-10.9）で，ネオオーラル群ではプラセボ群に比べ有意に重症度スコア及び罹病範囲スコアが改善した（最終重症度スコア変化率，最終罹病範囲スコア変化率ともに $p<0.001$ ，対応のない t 検定）[表 2.7.3.3-3][表 2.7.3.3-8]。

安全性においては，ネオオーラル群及びプラセボ群の有害事象発現率は，それぞれ 75.0 %（33/44 名），73.3 %（33/45 名）であり，発現率は同程度であった。ネオオーラル群で認められた有害事象の多くは，SOC が臨床検査（ネオオーラル群：56.8 %，プラセボ群：62.2 %，以下同順），感染症及び寄生虫症（25.0 %，37.8 %），胃腸障害（15.9 %，6.7 %）で，その内容は両群間で同様であった[表 2.7.4.2-1]。ネオオーラル群では，血中ビリルビン増加，血中コレステロール増加，血中リン増加及び毛包炎の発現率がプラセボ群と比較して高かったが，これらの事象はいずれも軽度又は中等度であった。その他の有害事象の内容，発現率，程度の分布等については両群間に

大きな違いはみられず、高度の有害事象は両群ともに認められなかった[表 2.7.4.8-18][表 2.7.4.8-38]。

本試験期間中に重篤な有害事象の発現はみられなかったが、ネオール群の1名が観察期間終了後（投与終了後13日目）に伝染性膿痂疹及び多形紅斑を発現し入院治療を必要としたため重篤な有害事象として報告された[2.7.4.2.2.2.1]。なお、本試験において死亡例は認められなかった。

以上1303試験結果から、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上を占める重症成人型アトピー性皮膚炎に対する本剤の有効性が検証された。また、安全性においても、ネオール群で比較的良好にみられた有害事象の内容及び発現率はプラセボ群と同様であり、発現した事象の内容は国内外の臨床試験結果及び本剤の市販後使用経験より予想されうるものであった。

1304試験では重症成人型アトピー性皮膚炎患者56名に対し、本剤3 mg/kg/日（2～5 mg/kg/日）を1日2回経口投与する治療期（12週間以内）と2週間以上の休薬期を交互に52週間繰り返し、初回治療及び皮疹再燃時の再治療期における安全性及び有効性を検討した。有効性解析対象56名における各治療期の最終重症度スコア変化率は、治療期1回目-70.4%±15.78%，2回目-58.8±21.38%，3回目-53.5±23.11%，4回目-58.1±17.25%，5回目-61.5±20.59%，6回目-50.0%であり、いずれの治療期でも50%以上スコアが減少した[表 2.7.3.3-6]。各治療期の最終罹病範囲スコア変化率は、治療期1回目-48.3%±24.31%，2回目-43.1±22.89%，3回目-40.6±22.24%，4回目-43.4±25.85%，5回目-46.0±24.79%，6回目-50.7%であり、いずれの治療期でも40%以上スコアが減少した[表 2.7.3.3-11]。

安全性について、有害事象発現率は100%（56/56名）であり、発現した事象の多くはSOCが臨床検査（94.6%）、感染症および寄生虫症（78.6%）、胃腸障害（48.2%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（30.4%）、皮膚および皮下組織障害（25.0%）、眼障害（23.2%）、神経系障害（16.1%）、全身障害および投与局所様態（14.3%）、傷害、中毒および処置合併症（12.5%）、筋骨格系および結合組織障害（12.5%）であった[表 2.7.4.2-3]。また、発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、長期試験である本試験のみで特異的に発現する事象はなかった。有害事象のうち、高度と報告されたものは5名に5件（カポジ水痘様発疹、白内障2件、網膜静脈閉塞、尿管結石）に認められ、その他はすべて軽度又は中等度であった。高度と判定された5件は、いずれも重篤な有害事象として報告され、そのうち「白内障」2件と「尿管結石」は試験薬との関連性を否定された。残る「カポジ水痘様発疹」及び「網膜静脈閉塞」は試験薬との関連性を否定されなかったが、いずれも対症療法により回復又は軽快した。
[2.7.4.2.1.1.4.1][2.7.4.2.1.3.1.]。

以上1304試験結果から、本剤の繰り返し治療に伴う効果の減弱はなかった。また、発現した有害事象の内容もこれまでに得られている知見と同様であり、本剤の繰り返し治療は忍容であった。

1.2.2 相談の内容とその後の検討

1303 試験及び 1304 試験の結果を受けて、20 年 月 日に医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という）と以下の相談事項について相談（以下、相談）を行った。

相談事項 1： 本剤の

の妥当性について。

相談事項 2：

の妥当性について。

相談事項 2 の中で、

という案を申請者側より提示した。これは

本剤の適応となる患者を最も明確に限定できる基準として、現行の厚生労働省ガイドラインの最重症の定義を引用することは臨床診断上も十分な条件であると判断したためであった。

申請者側からのに対し、総合機構から、

については、以下の助言を得た[5.4-49]。

①

②

③

④

そこで、国内臨床試験において、前治療情報より「既存治療で効果不十分な患者」を対象集団とするサブグループ解析を行い、その集団における有効性及び安全性を検討した。

「既存治療で効果不十分例」の定義は、日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2004 改訂版（以下、日皮会ガイドライン）[日本皮膚科学会 (2004)] において「重症：必要かつ十分な効果を有するベリーストロングないしストロングクラスのステロイド外用剤を第一選択と

CTD 1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

する」とあること、厚生労働省ガイドライン 2002 に「1～2 週間をめどに重症度の評価を行い、治療薬の変更を検討する」とあることを参考として、「ステロイド外用剤のカテゴリーがストロング以上で、ステロイド外用剤による治療が治験開始 7 日以上前に開始され、かつ治療期間が 7 日以上での被験者」とした。1303 試験及び 1304 試験については、ストロングクラス以上のステロイド外用剤に加え、タクロリムス水和物軟膏を前治療薬として使用していた被験者集団についても併せて検討した。

1303 試験で、既存治療効果不十分と考えられる被験者集団における最終重症度スコア変化率を表 1.8.2.1-1 に、最終罹病範囲スコア変化率を表 1.8.2.1-2 に示す。

表 1.8.2.1-1 最終重症度スコア変化率と群間比較（1303 試験，既存治療効果不十分例）

対象集団	治療群	n	開始時 スコア	最終時 スコア	最終スコア 変化率	(95%信頼区間)	変化率の群間差 (95%信頼区間)	対応のない t 検定
FAS	ネオオーラル	44	54.0	19.4	-63.0±3.43	(-69.9～-56.1)	-30.3	p<0.001
	プラセボ	45	51.1	33.6	-32.6±4.18	(-41.1～-24.2)		
既存治療効果 不十分	ネオオーラル	38	53.9	18.2	-64.9±3.23	(-71.4～-58.3)	-28.6	p<0.001
	プラセボ	37	53.6	33.9	-36.3±4.40	(-45.2～-27.4)		
かつタクロリム ス使用あり	ネオオーラル	23	51.5	17.2	-65.2±4.21	(-73.9～-56.5)	-33.1	p<0.001
	プラセボ	18	56.1	38.3	-32.1±5.62	(-44.0～-20.2)		

【Source：表 2.7.3.3-22】

表 1.8.2.1-2 最終罹病範囲スコア変化率と群間比較（1303 試験，既存治療効果不十分例）

対象集団	治療群	n	開始時 スコア	最終時 スコア	最終スコア 変化率	(95%信頼区間)	変化率の群間差 (95%信頼区間)	対応のない t 検定
FAS	ネオオーラル	44	74.2	43.9	-41.4±4.08	(-49.6～-33.1)	-21.8	p<0.001
	プラセボ	45	69.0	55.0	-19.5±3.71	(-27.0～-12.1)		
既存治療効果 不十分	ネオオーラル	38	73.5	41.1	-44.1±4.32	(-52.8～-35.3)	-21.7	p<0.001
	プラセボ	37	70.4	54.4	-22.4±3.87	(-30.2～-14.6)		
かつタクロリム ス使用あり	ネオオーラル	23	73.6	42.6	-41.7±6.03	(-54.2～-29.2)	-23.8	p=0.005
	プラセボ	18	73.3	60.6	-17.9±4.82	(-28.0～-7.7)		

【Source：表 2.7.3.3-23】

1303 試験における既存治療効果不十分な被験者集団での最終重症度スコア変化率は、ネオオーラル群-64.9±3.23 %（平均値±標準誤差，以下同様），プラセボ群-36.3±4.40 %と FAS（ネオオーラル群-63.0±3.43 %，プラセボ群で-32.6±4.18 %）と同様の結果を示し，変化率の群間差（ネオオーラル群－プラセボ群）の平均値とその 95 %信頼区間は-28.6 %（-39.4～-17.7）で，群間に有意な差が認められた（p<0.001，対応のない t 検定）。また，最終罹病範囲スコア変化率は，ネオオーラル群-44.1±4.32 %，プラセボ群-22.4±3.87 %と，最終重症度スコアと同じく FAS（ネオオーラル群-41.4±4.08 %，プラセボ群で-19.5±3.71 %）と同様の結果を示し，変化率の群間差の平均値とその 95 %信頼区間は-21.7 %（-33.3～-10.1）で，群間に有意な差が認められた（p<0.001，対応のない t 検定）。さらに，既存治療効果不十分で，かつタクロリムスを使用していた被験者集団における最終重症度スコア変化率は，ネオオーラル群-65.2±4.21 %，プラセボ群-32.1±5.62 %，最終罹

病範囲スコア変化率は、ネオオーラル群で -41.7 ± 6.03 %, プラセボ群で -17.9 ± 4.82 %と、FAS、既存治療効果不十分な被験者集団と同様の結果を示した。

安全性については、1303 試験における既存治療効果不十分例での有害事象発現率は、ネオオーラル群で 78.9 % (30/38) , プラセボ群で 73.0 % (27/37) , 副作用発現率はそれぞれ 52.6 % (20/38) , 35.1 % (13/37) であり、いずれの群でも全体の発現率と同程度であった[表 2.7.4.5-3]。また、1303 試験における既存治療効果不十分例のうち、前治療薬としてタクロリムス水和物軟膏使用有無別の有害事象・副作用発現率を検討した結果、使用有無別で全体の発現率は同程度であり、また、事象別でも使用例のみで発現率が特に高い事象はなかった。

226 試験で、既存治療効果不十分と考えられる被験者集団における最終重症度スコア変化率、最終罹病範囲スコア変化率は、有効性主解析対象集団と同様、用量依存的なスコア変化率の減少が認められた ([表 2.7.3.6-14], [表 2.7.3.6-15])。また、1304 試験で、既存治療効果不十分な被験者集団での治療期 1 回目の最終重症度スコア変化率は -70.0 ± 2.19 %, 最終罹病範囲スコア変化率は -48.2 ± 3.22 %とどちらも全体の被験者集団と同様の結果 (-70.4 ± 2.11 %, -48.3 ± 3.25 %) を示した[表 2.7.3.3-24]。226 試験、1304 試験とも既存治療効果不十分の被験者で特に発現率が高い有害事象はなかった[2.7.4.5.2.1]。

以上の結果から、「既存治療で効果不十分」にあたる被験者集団が今回の臨床試験の対象とした最重症のアトピー性皮膚炎患者の大部分を占めていたこと、また全体の対象集団と同様の有効性、安全性を示したことから、実際の臨床現場で本剤の適応となる患者を選択する際、現状での皮疹の重症度、罹病範囲だけでなく、これまでの既存治療の内容やその効果の有無についても十分考慮する必要があると考え、本剤の効能・効果を「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）」と設定した。

また、本剤の適応となる患者は、本剤を適応すべきであると判断される以前に、強い炎症を伴う皮疹に対する外用療法 ([日本皮膚科学会 (2004)]より;ベリーストロングないしストロングクラスのステロイド外用剤) を主体とする治療が 1~2 週間行われた上で本剤の適応とされているものと考えられることから、症例報告書に記載された前治療歴に基づき、試験開始前 2 週間において、ステロイド外用剤を中心とした標準療法が 14 日間 (2 週間) 行われていたことを確認の上、前治療調査を実施し、「既存治療抵抗性患者」の部分集団を特定した。

有効性解析対象集団における既存治療抵抗性患者を[表 2.7.3.3-31]に示した。有効性解析対象集団に対する既存治療抵抗性患者の占める割合は、1303 試験ではネオオーラル群で 100.0 % (44/44) , プラセボ群で 95.6 % (43/45) , 226 試験では 1 mg/kg/日群 100.0 % (28/28) , 3 mg/kg/日群 97.0 % (32/33) , 5 mg/kg/日群 100.0 % (32/32) , 1304 試験では 98.2 % (55/56) であった。そのうち、前治療歴により既存治療抵抗性患者と判断された「既存治療抵抗性患者（前治療歴）」は、ネオオーラル群で 97.7 % (43/44) , プラセボ群で 88.9 % (40/45) , 226 試験では 1 mg/kg/日群

60.7 % (17/28) , 3 mg/kg/日群 66.7 % (22/33) , 5 mg/kg/日群 68.8 % (22/32) , 1304 試験では 85.7 % (48/56) であった。

1303 試験は、既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団の被験者数が少なかったため参考ではあるが、特性値に大きな違いはなかった[表 2.7.3.6-19]。226 試験は、既存治療抵抗性患者（前治療歴）集団と既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団における治療群ごとの特性値は、1 mg/kg 群の罹病期間が短く、3 mg/kg 群において男性より女性が多く、開始時の重症度スコア及び罹病範囲スコアにばらつきはみられるものの大きな違いはなかった[表 2.7.3.6-20]。1304 試験は、既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団の被験者数が少なかったため参考ではあるが、重症度スコア及び罹病範囲スコアがやや低値であったが、特性値に大きな違いはなかった[表 2.7.3.6-21]。

1303 試験の既存治療抵抗性患者（前治療歴）集団では、最終重症度スコア変化率（平均値±標準誤差、以下同様）はネオオーラルで群-64.5±3.14 %、プラセボ群で-33.8±4.64 %であった。最終罹病範囲スコア変化率はネオオーラル群で-42.5±4.02 %、プラセボ群で-21.5±3.84 %であり、ともにネオオーラル群がプラセボ群に比して有意な改善が認められた。また、これらの結果は全体の被験者集団の結果と同様であった。一方、既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団では被験者数が少ないため、ネオオーラル群のプラセボ群に比した有意な改善は認められなかった。[表 2.7.3.3-35]。

226 試験の既存治療抵抗性患者（前治療歴）集団及び既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団における最終重症度スコア変化率及び最終罹病範囲スコア変化率はともに、1 mg/kg/日群では十分な改善が得られないものの、3 及び 5 mg/kg/日群では良好な改善を示し、5 mg/kg/日群でより高い改善を示すことが確認された。また、用量反応性については直線性の検定結果から、どちらのスコアにおいても有意差が確認された。また、これらの結果は全体の被験者集団の結果とも同様であった[表 2.7.3.3-36]。

1304 試験における患者集団別の最終重症度スコア変化率及び最終罹病範囲スコア変化率については、各治療期開始時をベースラインとした最終重症度スコア変化率は、既存治療抵抗性患者（前治療歴）集団では治療期 1 回目から 6 回目まで-50.0 %～-68.2 %、既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団では治療期 1 回目から 4 回目まで-67.7 %～-85.2 %であった。最終罹病範囲スコア変化率は、既存治療抵抗性患者（前治療歴）集団では治療期 1 回目から 6 回目まで-38.1 %～-50.7 %、既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団では治療期 1 回目から 4 回目まで-52.5 %～-70.6 %であった。最終重症度スコア変化率及び最終罹病範囲スコア変化率はともに、既存治療抵抗性患者（前治療歴以外）集団ではいずれの治療期においても、既存治療抵抗性患者（前治療歴）集団よりやや高い改善が認められた[表 2.7.3.3-37]。

以上、前治療情報に基づくサブグループ解析を実施した結果、「既存治療で効果不十分な患者」あるいは「既存治療抵抗性患者」に対しても、本剤による皮疹の改善効果が示された。

2 用法・用量の案及びその設定根拠

2.1 用法・用量の案

1. 腎移植の場合

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

2. 肝移植の場合

通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 14～16 mg/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 5～10 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。

3. 心移植、肺移植、脾移植の場合

通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 10～15 mg/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 2～6 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。

4. 骨髄移植の場合

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

5. ベーチェット病の場合

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

6. 乾癬の場合

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

7. 再生不良性貧血の場合

通常、シクロスポリンとして 1 日量 6 mg/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 ヶ月未満の患者を対象とすることが望ましい。

8. ネフローゼ症候群の場合

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 1.5 mg/kg を投与する。また、小児の場合には1日量 2.5 mg/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 3 mg/kg を投与する。また、小児の場合には1日量 5 mg/kg を投与する。

9. 全身型重症筋無力症の場合

通常、シクロスポリンとして1日量 5 mg/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、維持料は 3 mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。

10. アトピー性皮膚炎の場合

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量 3 mg/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 5 mg/kg を超えないこと。

(下線部：追加箇所)

2.2 用法・用量の案の設定根拠

シクロスポリンは、これまでに腎機能障害を初めとする重篤な副作用の発現が報告されており、使用に際しては十分に注意すべき薬剤である。また、経口投与時の吸収に個人差があることが知られており、改良製剤である本剤においても患者個々に用量を調節して使用されている薬剤である。このため、アトピー性皮膚炎においても既承認の適応疾患と同様に、患者個々の治療効果と副作用を確認しながら用量調節する必要があると考え、開始用量、上限用量及び用量調節について下記の根拠に基づいて設定した。

2.2.1 開始用量

226 試験で、1 mg/kg/日、3 mg/kg/日、5 mg/kg/日の4週間経口投与における有効性を検討した結果、主要評価項目である最終重症度スコア変化率及び最終罹病範囲スコア変化率は用量増加とともに改善がみられたが、1 mg/kg/日では開始用量としては効果が不十分であった。一方、安全性について、有害事象及び副作用の発現率は1 mg/kg/日に比べ3 mg/kg/日、5 mg/kg/日での発現率が高く、特に5 mg/kg/日群において治験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動の発現率が高かった。以上より、1303 試験及び1304 試験の開始用量は3 mg/kg/日が適切と判断した[2.7.3.4.1]。

これを受けて、1303 試験及び1304 試験では開始用量を3 mg/kg/日とし、用量増量・減量基準に従い2～5 mg/kg/日の間で用量調節を行う投与法により有効性及び安全性を検討した。その結果、いずれの試験においても治験薬平均投与量は3 mg/kg/日(2.75～3.5 mg/kg/日)であった。またいずれの試験においても本剤開始用量3 mg/kg/日での有効性が確認でき、安全性についても特に問題ないと判断したことから、本剤のアトピー性皮膚炎に対する開始用量を3 mg/kg/日と設定することは妥当と判断した。

2.2.2 上限用量

シクロスポリン長期投与に伴う腎への影響を評価するため、外国においてサンディミュンを投与した乾癬患者を対象として治療前後に腎生検を行った結果、5 mg/kg/日を超える、又は血中クレアチニン値が投与前値の 30 %以上増加すると、シクロスポリン腎症の発現リスクが高まることが示唆されたこと[Powles, et al 1993] [Powles, et al 1998]、用量設定試験（226 試験）で 5 mg/kg/日群でより良好な皮疹の改善が確認されていることから、1303、1304 試験では 5 mg/kg/日を上限と設定した。

その結果、1303 試験のネオオーラル群 44 名中、4 mg/kg/日まで増量したのは 8 名、その内 5 mg/kg/日まで増量したのは 2 名であった。1304 試験では 4 mg/kg/日まで増量したのは 56 名中 7 名であり、5 mg/kg/日まで増量を行った被験者はなかった。

有効性について、増量した被験者のほとんどで、増量後に重症度スコア及び罹病範囲スコアの改善がみられた。

1303 試験において本剤投与量を 5mg/kg/日まで増量した患者 2 名は、いずれも 5mg/kg/日への増量により皮疹あるいは痒みの改善が得られた。[2.7.3.3.2]

226 試験における投与群別の重症度スコア及び罹病範囲スコアの変化率推移から、重症度スコアでは 3mg/kg/日の投与 4 週後の変化率が、5mg/kg/日の投与 1 週後の変化率とほぼ同様で、罹病範囲スコアでは 3mg/kg/日の投与 4 週後の変化率が 5mg/kg/日の投与 2 週後の変化率とほぼ同様であり、5mg/kg/日投与ではより速やかな改善が確認された。[2.7.3.3.2]

安全性については、226 試験において、5mg/kg/日は 3mg/kg/日に比して臨床検査値異常変動の発現頻度が高いために開始投与量としては推奨しないものの、短期投与は忍容であることが確認されている。1303 試験、1304 試験では増量した被験者が少数であるため、投与量別の比較は困難であるが、増量により好発した有害事象発現はなく、本剤投与量と有害事象発現率との間に特に関連は認められなかった。また、増量との関連が疑われる重篤な有害事象又は重要な有害事象の発現は認められなかった[2.7.3.4.2]。

以上より、日本人の重症成人型アトピー性皮膚炎患者に対し 5 mg/kg/日までの臨床経験があること、アトピー性皮膚炎は先行する治療薬は主に外用療法であり本剤の吸収及び代謝に配慮すべき疾患的あるいは治療的背景はないと考えられることから、開始用量の 3 mg/kg/日では改善が認められない場合やより急速な改善を要する場合に本剤投与のリスクを十分に評価した上で使用可能な用量上限を、優れた有効性を示し、かつ忍容性が確認されている 5 mg/kg/日と設定することは妥当と考えた。

2.2.3 用量調節

1303 及び 1304 試験では開始用量を 3 mg/kg/日とし、その後は有害事象、臨床検査値推移、血中トラフ値、血圧及び有効性評価に基づいて、2～5 mg/kg/日の間で用量調節を行った。

1303 試験では、ネオオーラル群の 44 名中、投与期間中に増量した被験者は 8 名、減量した被験者は 5 名であった。また、1304 試験の 56 名中、増量した被験者は 7 名、減量した被験者は 11 名であった。

増量例のほとんどが、増量により有効性評価項目の改善が認められたが、一方で一部の被験者では増量後に有害事象が発現した。しかしながら、発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、特に処置を必要とすることなく、本剤の減量により対処可能で、増量により好発した事象はなかった[2.7.3.4.2][2.7.4.2.1.1.5.2]。

減量例のうち、1303 試験の 5 名中 3 名、1304 試験の 11 名中 4 名は有害事象による減量であった。いずれの被験者も本剤の減量（及び対処療法の実施または無処置）で対処可能であり、中止することなく投与を継続した。また、ほとんどの被験者は、減量により有効性のスコアが悪化することはなかった[2.7.3.4.2]。

以上のように、1303 及び 1304 試験で増量した又は減量した被験者は少数ではあったが、増量による更なる効果が期待され、安全性上特に問題は認められなかった。また、有害事象が発現した場合、減量により対処可能であったことから、臨床の場合においても、有害事象や臨床検査値、血中トラフ値、血圧、有効性等を注意深く確認しながら、患者毎に用量調節を行うことが重要と考えた。

2.2.4 小児の用量

小児においては、アトピー性皮膚炎の症状が重い場合でも成長に伴って軽快、さらには治癒する可能性があること、本剤で腎機能障害等の重篤な有害事象の発現が報告されていることから、小児への治療的介入を早急に行わなければならないというのではなく、国内臨床試験の対象とはしなかった。よって、用法及び用量は成人についてのみ設定した。なお、【使用上の注意】7. 小児等への投与の項にも、小児等への使用経験がない旨を記載した。

3 参考文献

[Powles AV, Cook T, Hulme B, et al (1993)] Renal function and biopsy findings after 5 years' treatment with low-dose cyclosporin for psoriasis. Br J Dermatol; 128:159-65.

[Powles AV, Hardman CM, Porter WM, et al (1998)] Renal function after 10 years' treatment with cyclosporin for psoriasis. Br J Dermatol; 138: 443-9.

[厚生科学研究班 (2002)] 平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究および平成 9-13 年度厚生科学研究班. アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002.

[日本皮膚科学会 (2004)] 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2004 改訂版. 日本皮膚科学会誌; 114(2):135-42.

[山本昇壮 (1999)] アトピー性皮膚炎の治療ガイドラインの確立とその評価. 平成 10 年度厚生科学研究費補助金 免疫・アレルギー等研究事業（免疫・アレルギー部門）研究報告書; 113-7.

1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

目 次

1	警告欄	3
1.1	警告の案.....	3
1.2	警告の案の設定根拠.....	3
2	効能又は効果に関連する使用上の注意欄	3
2.1	効能又は効果に関連する使用上の注意の案.....	3
2.2	効能又は効果に関連する使用上の注意の案の設定根拠.....	4
3	用法及び用量に関連する使用上の注意欄	4
3.1	用法及び用量に関連する使用上の注意の案.....	4
3.2	用法及び用量に関連する使用上の注意の案の設定根拠.....	5
4	慎重投与欄	7
4.1	慎重投与の案.....	7
4.2	慎重投与の案の設定根拠.....	7
5	重要な基本的注意欄	8
5.1	重要な基本的注意の案.....	8
5.2	重要な基本的注意の案の設定根拠.....	8
6	副作用欄	8
6.1	副作用の案.....	8
6.2	副作用の案の設定根拠.....	10
7	小児等への投与欄	10
7.1	小児等への投与の案.....	10
7.2	小児等への投与の案の設定根拠.....	10
8	その他の注意欄	10
8.1	その他の注意の案.....	10
8.2	その他の注意の案の設定根拠.....	11
9	参考文献	11

1 警告欄

1.1 警告の案

【警告】

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。
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。
3. 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、C_{max}）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、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。（【薬物動態】の項参照）

下線部：追加箇所（赤字・赤枠）

1.2 警告の案の設定根拠

本剤は、ステロイド外用剤、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%以上に及ぶ重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とする。そのため、適格な患者選択が可能であり、かつ十分な経過観察を行い得るアトピー性皮膚炎の治療に精通した医師のもとで、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始することが適切と考え、警告欄に記載した。

2 効能又は効果に関連する使用上の注意欄

2.1 効能又は効果に関連する使用上の注意の案

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、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。
- (2) 再生不良性貧血に使用する場合において、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。
- (3) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
- (4) アトピー性皮膚炎患者については、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。

下線部：追加箇所

2.2 効能又は効果に関連する使用上の注意の案の設定根拠

国内臨床試験の結果から、本剤の強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上を占める重症成人型アトピー性皮膚炎に対する有効性が確認され、さらに、申請前相談における総合機構の助言をもとに実施したサブグループ解析では「既存治療で効果不十分」にあたる被験者が全体の大部分を占め、全体の対象集団と同様の有効性を示したので、効能・効果の案を「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）」と設定した[1.8.2.1.1]。

さらに、「効能又は効果に関連する使用上の注意」（案）として、「アトピー性皮膚炎患者については、ステロイド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。」を追加することで、「既存治療」をより具体的に「ステロイド外用剤等」と明記した。また、今回国内臨床試験の被験者選定で用いた厚生労働省ガイドラインにおける「最重症」の定義、「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」を追加することで、本剤投与が必要な患者についてより具体的に示し、本剤が安易に使用されることのないよう適正使用に配慮した。

アトピー性皮膚炎に対する薬物療法としては「日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」において、炎症に対する薬物療法、皮膚生理学的異常に対する外用療法・スキンケア、全身療法が挙げられている。その中で、炎症に対する外用療法として有効性と安全性が科学的に立証されているステロイド外用剤及びタクロリムス水和物軟膏を「効能又は効果に関連する使用上の注意」における「既存治療」として例示した。

3 用法及び用量に関連する使用上の注意欄

3.1 用法及び用量に関連する使用上の注意の案

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) サンディミュンを服用している患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として 1:1 の比 (mg/kg/日) で切り換えて投与するが、シクロスポリンの**血中濃度(AUC, Cmax)が上昇して副作用を発現**するおそれがあるので、**切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査(血清クレアチニン、血圧等)を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節**すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、**切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節**すること。
- (2) 本剤の投与にあたっては**血中トラフ値(trough level)を測定し、投与量を調節**すること。
 - 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 か月に 1 回を目安に測定し、投与量を調節すること。

- 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，全身型重症筋無力症，アトピー性皮膚炎患者に投与する際には，副作用の発現を防ぐため，1 ヶ月に 1 回を目安に血中濃度を測定し，投与量を調節することが望ましい。
- (3) 臓器移植において，3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には，本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが，移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。
- (4) 再生不良性貧血患者に投与する際には 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。
- (5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は，通常，1～3 ヶ月であられるが，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。
- (6) ネフローゼ症候群患者に投与する際，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。
- (7) アトピー性皮膚炎患者に投与する際には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。

下線部：追加・修正箇所

3.2 用法及び用量に関連する使用上の注意の案の設定根拠

(2) 2) の設定の根拠

シクロスポリンは経口投与時の吸収及び感受性には個人差があることが知られており，自己免疫疾患におけるシクロスポリン腎障害の危険因子として血中シクロスポリン濃度の上昇や感受性の高い患者等が挙げられる。そのため，一般にシクロスポリン投与量は 5 mg/kg/日以下，血中トラフ値は 200 ng/mL 以下とすることが勧められている[両角，他 1997]。

226 試験では，血中トラフ値が 200 ng/mL を超え，担当医師が必要と判断した場合には，投与を中止することと規定した。血中トラフ値が 200 ng/mL 以上の値を示した被験者は薬物動態評価対象例中，1 mg/kg/日群ではなく，3 mg/kg/日群で 1 名，5 mg/kg/日群で 6 名であり，5 mg/kg/日群の 1 名で規定により投与を中止した[2.7.2.2.1]。

1303 及び 1304 試験では，本剤投与量を 3 mg/kg/日より開始し，血中トラフ値が 200 ng/mL を超えた場合には原則として減量するよう規定した。これは，226 試験において腎機能，血圧などの検査値と血中トラフ値の関係を検討した結果，血中トラフ値の上昇に伴ってこれらの検査値が悪化する傾向は認められず，血中トラフ値と安全性について明確な関係は見い出せなかったものの，本剤の血中濃度推移には個体差があることから，血中トラフ値を参考に投与量を調整することで本剤をより安全に使用することが可能と考え，用量調節の基準に血中トラフ値を取り入れた。用量調節のトラフ値の基準値は，本剤が既に国内で承認を得ている皮膚疾患，乾癬に対するネオオールの治療ガイドライン[原田 2000]を参考に，200 ng/mL と設定した。

その結果、いずれかの測定時期に血中トラフ値が 200 ng/mL を超えた被験者は、1303 試験でネオオーラル群 44 名中 4 名、1304 試験で 56 名中 9 名であり、1303 試験、1304 試験の用量調整範囲（2～5 mg/kg/日）においては血中トラフ値が 200 ng/mL 以上となることは少なく、血中トラフ値と各種臨床検査値や血圧とに関連は認められなかった。また、血中トラフ値が 200 ng/mL 以上を示した被験者に必ずしも腎機能に関連する臨床検査値の悪化や有害事象は認められておらず、血清クレアチニン上昇や本剤の用量減量あるいは投与中止に至った被験者で必ずしも血中トラフ値が 200 ng/mL 以上を示していなかった[2.7.4.4.2]。

以上より、成人の重症アトピー性皮膚炎における国内臨床試験（1303 及び 1304 試験）で規定した用量調整範囲（2～5 mg/kg/日）においては、血中トラフ値と有害事象とに関連は認められなかったが、本剤の吸収に関する個体差により血中トラフ値が高値を示す被験者も見受けられ、血中トラフ値の高値が持続することで発現する腎障害等の重篤な副作用発現を回避するためにも血中トラフ値の測定は重要と考えた。

よって、アトピー性皮膚炎においても血中トラフ値を踏まえた減量を行うことで血中トラフ値の高値持続を回避でき、より安全に配慮した使用が可能と考え、承認されている他の自己免疫疾患と同様に血中トラフ値を測定して用量調節を行うよう注意喚起する。

（7）の設定の根拠

本剤投与により腎障害や肝障害などの重篤な副作用の発現が知られており、また、アトピー性皮膚炎の多くは外用療法などによって治療可能である。このため、本剤投与に際しては副作用発現のリスクと治療によるベネフィットを随時考慮するよう注意喚起した。また、効果不十分な患者に対して漫然と投与を継続しないよう注意喚起し、本剤継続の必要性を再検討する目安となる期間を例示した。

本剤投与の必要性を再検討する目安となる期間（8 週間）については、国内臨床試験の結果から判断した。

1303 試験では、ネオオーラル群 44 名のうち 43 名が 8 週間投与を継続し、有効性の評価指標である投与 8 週後の重症度スコア変化率（平均値、以下同様）は-63.0%，罹病範囲スコア変化率は-41.4%と、従来の外用剤を中心とした治療でコントロール可能なレベルまで皮疹の状態を改善した[2.5.4.4.1.1]。また、1304 試験では 56 名中 55 名が 8 週間以上投与を継続し、投与 8 週後の重症度スコア変化率は -64.7%，罹病範囲スコア変化率は-42.8%と 1303 試験のネオオーラル群と同様の改善を示した[2.7.3.4.3]。一方、226 試験の投与期間は 4 週間であったが、3 mg/kg/日投与における最終観察時の重症度スコア平均値は 36.8，罹病範囲スコア平均値は 52.9 と、選択基準（重症度スコア 30，罹病範囲スコア 40）未満には至らず、4 週間という投与期間は本剤の治療目標を達成するには短いと判断した。

以上の結果から、忍容性の面から問題なく、かつ既存治療でコントロール可能なレベルまで皮疹を改善できる期間の目安が 8 週間であることから、8 週間で効果が発現しない場合には、投与を中止するよう注意喚起することとした。

1 回の治療期間の目安（12 週間）については 1304 試験の結果から判断した。

1304 試験では、1303 試験同様に開始用量 3 mg/kg/日で開始し、治療期 2 週以降に 2～5 mg/kg/日の範囲で用量を調節しながら、最長 12 週間の治療期と 2 週以上の休薬期を 52 週まで繰り返した。各治療期で 8 週間を超えて治療を継続した被験者は、治療期 1 回目で 56 名中 25 名（44.6%）、治療期 2 回目で 49 名中 22 名（44.9%）、治療期 3 回目で 37 名中 15 名（40.5%）、4 回目 27 名中 14 名（51.9%）、5 回目 10 名中 7 名（70.0%）、6 回目 1 名中 1 名（100.0%）であった。重症度スコアについて、8 週を超えて治療を延長した被験者のうち、8 週時と比較して治療延長時に重症度スコアが減少した被験者は、治療期 1 回目で 84.0%、治療期 2 回目で 63.6%、治療期 3 回目で 60.0%、4 回目 57.1%、5 回目 71.4%、6 回目 100.0%、罹病範囲スコアでは、治療期 1 回目 76.0%、治療期 2 回目で 72.7%、治療期 3 回目で 40.0%、4 回目 42.9%、5 回目 42.9%、6 回目 100.0%であった。有害事象については、投与開始時から 4 週間までの発現率が他の期間と比較して高く、副作用については、投与開始時から 4 週と、投与 10 週から 12 週の発現率が高かった。しかしながら、同時期に発現した副作用（血中ビリルビン増加、鼻咽頭炎等）は治療期を通じて発現しており、その他の事象も含め治療開始 10 から 12 週間のみで特に好発する事象はなかったことから、12 週間までの投与延長は忍容であると考えられた[2.7.3.4.3]。

以上の検討より、本剤継続の必要性を再検討する目安となる期間を「8 週間」、推奨する 1 回の治療期間を「12 週間以内」と設定した。しかしながら、冒頭にも述べたように、患者の安全性を最大限考慮し、早期に皮疹が改善した場合には本剤の投与を中止するなど、長期にわたり投与を継続することなく投与期間をできるだけ短期間にとどめるべきと考える。

4 慎重投与欄

4.1 慎重投与の案

(10) 低出生体重児、新生児又は乳児（アトピー性皮膚炎の適応を除く。「7. 小児等への投与」の項参照）

4.2 慎重投与の案の設定根拠

「7. 小児等への投与」の項において、アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児に加えて、幼児又は小児に対して疾患の特性等より「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ない限り投与しないこと。」と記載したため、慎重投与の項における本記載の対象がアトピー性皮膚炎以外の患者であることを明確にした。

5 重要な基本的注意欄

5.1 重要な基本的注意の案

(10) アトピー性皮膚炎患者においては、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。

(11) アトピー性皮膚炎患者においては、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。また、本剤投与中に黄色ブドウ球菌による皮膚感染を合併した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。

下線部：追加・修正箇所

5.2 重要な基本的注意の案の設定根拠

(10)の設定の根拠

アトピー性皮膚炎患者においては、表皮バリア機能の異常等から易感染状態となり、リンパ節腫脹を伴うことがあるが、通常は自然に消失するか、症状の改善により消失する。しかし、リンパ節が腫れる原因としては、感染のほかに悪性リンパ腫等の悪性疾患の可能性もあるので、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する場合には生検を行い、悪性リンパ腫でないことを確認すべきである。

(11)の設定の根拠

アトピー性皮膚炎患者においては、表皮バリア機能の異常等から、皮膚感染症として単純ヘルペス感染によるカポジ水痘様発疹や黄色ブドウ球菌感染による伝染性膿痂疹等を合併することが多く、またそれらはアトピー性皮膚炎の悪化因子にもなっている。よって、アトピー性皮膚炎を治療するに当たっては、本剤投与前、投与中にこれらの感染症が認められた場合には、速やかに適切な処置を行う必要がある。

6 副作用欄

6.1 副作用の案

本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例 340 例中、何らかの副作用が報告されたのは 141 例 (41.5%)で、臨床検査値異常が報告されたのは 160 例 (47.1%)であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185 例中 29 例 (15.7%)で副作用が報告され、臨床検査値異常は 44 例 (23.8%)で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。

このうち、本剤のアトピー性皮膚炎を対象とした国内臨床試験における副作用発現状況は以下のとおりである。

アトピー性皮膚炎 国内臨床試験において、本剤を投与された 205 例中、何らかの副作用が報告されたのは 123 例（60.0%）で、主なものは毛包炎 21 例（10.2%），血中トリグリセリド増加 18 例（8.8%），血中ビリルビン増加 18 例（8.8%），鼻咽頭炎 11 例（5.4%）等であった。

（承認時までの集計）

なお、サンディミュンカプセル・内用液・注射液に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況を以下に示す。

腎移植 1,929 例中、何らかの副作用が報告されたのは 555 例（28.8%）で、主なものは腎機能障害 227 件（11.8%），肝機能障害 136 件（7.1%），多毛 106 件（5.5%），振戦 101 件（5.2%），糖尿 74 件（3.8%），高血圧 57 件（3.0%）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 27 例中、何らかの副作用が報告されたのは 9 例（33.3%）で、主なものは多毛 3 件（11.1%），歯肉肥厚 2 件（7.4%），高血圧 2 件（7.4%），BUN 上昇 2 件（7.4%）等であった。

（承認時まで及び 1991 年 11 月 4 日までの集計）

骨髄移植 218 例中、何らかの副作用が報告されたのは 126 例（57.8%）で、主なものは腎機能障害 67 件（30.7%），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 361 例中、何らかの副作用が報告されたのは 269 例（74.5%）で、主なものは腎機能障害 124 件（34.3%），肝機能障害 90 件（24.9%），多毛 83 件（23.0%），熱感 39 件（10.8%），歯肉肥厚 24 件（6.6%）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 1,439 例中、何らかの副作用が報告されたのは 384 例（26.7%）で、主なものは血圧上昇 107 件（7.4%），腎機能障害 57 件（4.0%），多毛 44 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）

再生不良性貧血，赤芽球癆 54 例中、何らかの副作用（臨床検査値異常を除く）が報告されたのは 24 例（44.4%）で、主なものは多毛 6 件（11.1%），嘔気 6 件（11.1%），浮腫 4 件（7.4%）等であった。

（承認時までの集計）

ネフローゼ症候群 550 例中、何らかの副作用が報告されたのは 162 例（29.5%）で、主なものは多毛 47 件（8.6%），高血圧 44 件（8.0%），腎機能障害 31 件（5.6%）等であった。

（承認時までの集計）

心移植，肺移植，脾移植，全身型重症筋無力症については、国内において承認時までに、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

下線部：追加・修正箇所

6.2 副作用の案の設定根拠

国内でアトピー性皮膚炎に対して実施された臨床試験成績において報告されている副作用を示し、本剤のアトピー性皮膚炎の投与に際して、これらの副作用の発現に注意して患者の状態を注意深く観察し、副作用が発現した場合には早期に適切な対処を行うよう注意を喚起した。

7 小児等への投与欄

7.1 小児等への投与の案

- (1) アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、用法・用量及び安全性は確立していない（使用経験がない）ので、これらの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ない限り投与しないこと。（【警告】の項参照）
なお、他の適応疾患については、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、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。
- (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。
- (3) 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（サンディミュンカプセル及び内用液での成績）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％）、Al-P 上昇（7％前後）の発現が成人（多毛：2～3％、Al-P 上昇：1％前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。

下線部：追加・修正箇所

7.2 小児等への投与の案の設定根拠

小児等において、その多くはアトピー性皮膚炎の症状が重い場合でも成長に伴って症状が軽快、さらには治癒するといわれており、必ずしもアトピー性皮膚炎への治療的介入を早期に行わなければならないというものではないと考えられる。また、本剤は免疫抑制剤特有の副作用の発現が懸念されること等も勘案して、小児患者を対象とした臨床試験を実施しておらず、小児等への用法・用量及び安全性は確立していない（使用経験がない）。よって、「これらの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ない限り投与しないこと。」と記載することとした。

8 その他の注意欄

8.1 その他の注意の案

- (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。

- (2) **長期にわたり PUVA 療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者**に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため**患者の皮膚の状態に注意**すること。
- (3) サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール[®] EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。
- (4) 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。
- (5) **血中濃度測定用採血**：血中濃度測定のための血液採取は**末梢血**を用いること。〔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。〕
- (6) ラットで、精細管障害を示す組織像（40 mg/kg，経口投与）、精子運動能の低下(20 mg/kg，経口投与)、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下(1 mg/kg，皮下投与)が認められたとの報告がある。

下線部：追加・修正箇所

8.2 その他の注意の案の設定根拠

アトピー性皮膚炎の治療においても、重症の患者には PUVA 療法が行われる場合があるため、長期にわたり PUVA 療法を受けていた患者での皮膚癌の発現リスク増大について注意喚起した。

9 参考文献

[両角国男, 武田朝美 (1997)] 自己免疫疾患, 腎疾患などにおけるシクロスポリン療法—シクロスポリン腎障害を正しく理解するために. 腎と透析; 42(6): 921-9.

1.9 一般的名称に係る文書

1 JAN

昭和 59 年 6 月 21 日の医薬品名称調査会で以下のように決定され，昭和 59 年 12 月 18 日付け薬審第 888 号(受付番号 59-22)で一般的名称が通知された。

(日本名) シクロスポリン

(英名) ciclosporin

(化学名：日局 14)

日本名： シクロ{-(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-ヒドロキシ-4-メチル-2-メチルアミノオクタ-6-エノイル}-_L-2-アミノブタノイル-*N*-メチルグリシル-*N*-メチル-_L-ロイシル-_L-バリル-*N*-メチル-_L-ロイシル-_L-アラニル-_D-アラニル-*N*-メチル-_L-ロイシル-*N*-メチル-_L-ロイシル-*N*-メチル-_L-バリル-}

英 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-}

2 INN

ciclosporin (r- INN List 24, *WHO Chronicle* Vol.38, No.6, 1984)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	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。																																																																				
	8. ネフローゼ症候群の場合																																																																				
	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。																																																																				
劇薬等の指定	劇薬	原体・製剤																																																																			
	指定医薬品	原体・製剤																																																																			
	処方せん医薬品	原体・製剤																																																																			
市販名及び有効成分・分量	製 剤： ネオーラル内用液(1瓶(50mL)中シクロスポリン 5g 含有) ネオーラル 10mg カプセル(1カプセル中シクロスポリン 10mg 含有) ネオーラル 25mg カプセル(1カプセル中シクロスポリン 25mg 含有) ネオーラル 50mg カプセル(1カプセル中シクロスポリン 50mg 含有)																																																																				
毒性	<table><tr><td>LD₅₀mg/kg</td><td>経 口</td><td>皮 下</td><td>腹 腔</td><td>静 脈</td></tr><tr><td>マウス ♂</td><td>1855</td><td>—</td><td>—</td><td>134</td></tr><tr><td>ラット ♀</td><td>1486</td><td>202</td><td>138</td><td>28</td></tr></table>					LD ₅₀ mg/kg	経 口	皮 下	腹 腔	静 脈	マウス ♂	1855	—	—	134	ラット ♀	1486	202	138	28																																																	
LD ₅₀ mg/kg	経 口	皮 下	腹 腔	静 脈																																																																	
マウス ♂	1855	—	—	134																																																																	
ラット ♀	1486	202	138	28																																																																	
副作用	新規投与症例／国内症例 <table><tr><td>副作用発現率</td><td>60/135=44.4%</td><td>臨床検査値異常発現率</td><td>73/135=54.1%</td></tr><tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td><td>臨床検査値異常</td><td>件数</td></tr><tr><td>血圧上昇・高血圧</td><td>18</td><td>Al-P 上昇</td><td>20</td></tr><tr><td>尿路感染</td><td>5</td><td>尿酸上昇</td><td>19</td></tr><tr><td>帯状疱疹</td><td>4</td><td>総合コレステロール</td><td>17</td></tr><tr><td>多毛</td><td>4 等</td><td>血清マグネシウム低下</td><td>13</td></tr><tr><td></td><td></td><td>γ-GTP 上昇</td><td>11</td></tr><tr><td></td><td></td><td>トリグリセリド上昇</td><td>11 等</td></tr></table> サンディミュン／シクロスポリン経口製剤からの切り換え投与症例／国内症例 <table><tr><td>副作用発現率</td><td>29/185=15.7%</td><td>臨床検査値異常発現率</td><td>44/185=23.8%</td></tr><tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td><td>臨床検査値異常</td><td>件数</td></tr><tr><td>血圧上昇・高血圧</td><td>7</td><td>BUN 上昇</td><td>10</td></tr><tr><td>クレアチニン上昇</td><td>3</td><td>GPT 上昇</td><td>9</td></tr><tr><td>下痢</td><td>2</td><td>尿酸上昇</td><td>8</td></tr><tr><td>帯状疱疹</td><td>2</td><td>γ-GTP 上昇</td><td>7</td></tr><tr><td>腹痛</td><td>2</td><td>GOT 上昇</td><td>7 等</td></tr><tr><td>かぜ症候群</td><td>2 等</td><td></td><td></td></tr></table>					副作用発現率	60/135=44.4%	臨床検査値異常発現率	73/135=54.1%	副作用の種類	件数	臨床検査値異常	件数	血圧上昇・高血圧	18	Al-P 上昇	20	尿路感染	5	尿酸上昇	19	帯状疱疹	4	総合コレステロール	17	多毛	4 等	血清マグネシウム低下	13			γ-GTP 上昇	11			トリグリセリド上昇	11 等	副作用発現率	29/185=15.7%	臨床検査値異常発現率	44/185=23.8%	副作用の種類	件数	臨床検査値異常	件数	血圧上昇・高血圧	7	BUN 上昇	10	クレアチニン上昇	3	GPT 上昇	9	下痢	2	尿酸上昇	8	帯状疱疹	2	γ-GTP 上昇	7	腹痛	2	GOT 上昇	7 等	かぜ症候群	2 等		
副作用発現率	60/135=44.4%	臨床検査値異常発現率	73/135=54.1%																																																																		
副作用の種類	件数	臨床検査値異常	件数																																																																		
血圧上昇・高血圧	18	Al-P 上昇	20																																																																		
尿路感染	5	尿酸上昇	19																																																																		
帯状疱疹	4	総合コレステロール	17																																																																		
多毛	4 等	血清マグネシウム低下	13																																																																		
		γ-GTP 上昇	11																																																																		
		トリグリセリド上昇	11 等																																																																		
副作用発現率	29/185=15.7%	臨床検査値異常発現率	44/185=23.8%																																																																		
副作用の種類	件数	臨床検査値異常	件数																																																																		
血圧上昇・高血圧	7	BUN 上昇	10																																																																		
クレアチニン上昇	3	GPT 上昇	9																																																																		
下痢	2	尿酸上昇	8																																																																		
帯状疱疹	2	γ-GTP 上昇	7																																																																		
腹痛	2	GOT 上昇	7 等																																																																		
かぜ症候群	2 等																																																																				
会社名	日本チバガイギー株式会社 原体・製剤：輸入																																																																				

[追加・変更]

化学名・別名	
構造式	Abu= (2<i>S</i>) -2-アミノ酪酸 MeGly=γ-メチルグリシン MeLeu=<i>N</i>-メチルロイシン MeVal=<i>N</i>-メチルバリン
効能・効果	1. 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 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. ベーチェット病(眼症状のある場合) 4. 尋常性乾癬(皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合)，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，関節症性乾癬 5. 再生不良性貧血(重症)，赤芽球癆 6. ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合) 7. 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）
用法・用量	1. 腎移植の場合 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。 2. 骨髄移植の場合 通常，移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 6～12mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与し，3～6 ヶ月間継続し，その後徐々に減量し中止する。 3. 肝移植の場合 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。 4. 心移植，肺移植，脾移植の場合 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。 5. ベーチェット病の場合 通常，シクロスポリンとして 1 日量 5mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与を開始し，以後 1 ヶ月毎に 1 日 1～2mg/kg ずつ減量又は増量する。維持量は 1 日量 3～5mg/kg を標準とするが，症状により適宜増減する。 6. 乾癬の場合 通常，1 日量 5mg/kg を 2 回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は 1 ヶ月毎に 1 日 1mg/kg ずつ減量し，維持量は 1 日量 3mg/kg を標準とする。なお，症状により適宜増減する。 7. 再生不良性貧血の場合

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	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。 8. ネフローゼ症候群の場合 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。 9. アトピー性皮膚炎の場合 <u>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。</u>																																
劇薬等の指定																																	
市販名及び有効成分・分量																																	
毒性																																	
副作用	1. 新規投与症例／国内症例 <table><tr><td>副作用発現率</td><td>60/135＝44.4%</td><td>臨床検査値異常発現率</td><td>73/135＝54.1%</td></tr><tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td><td>臨床検査値異常</td><td>件数</td></tr><tr><td>血圧上昇・高血圧</td><td>18</td><td>Al-P 上昇</td><td>20</td></tr><tr><td>尿路感染</td><td>5</td><td>尿酸上昇</td><td>19</td></tr><tr><td>帯状疱疹</td><td>4</td><td>総合コレステロール</td><td>17</td></tr><tr><td>多毛</td><td>4 等</td><td>血清マグネシウム低下</td><td>13</td></tr><tr><td></td><td></td><td>γ-GTP 上昇</td><td>11</td></tr><tr><td></td><td></td><td>トリグリセリド上昇</td><td>11 等</td></tr></table>	副作用発現率	60/135＝44.4%	臨床検査値異常発現率	73/135＝54.1%	副作用の種類	件数	臨床検査値異常	件数	血圧上昇・高血圧	18	Al-P 上昇	20	尿路感染	5	尿酸上昇	19	帯状疱疹	4	総合コレステロール	17	多毛	4 等	血清マグネシウム低下	13			γ-GTP 上昇	11			トリグリセリド上昇	11 等
	副作用発現率	60/135＝44.4%	臨床検査値異常発現率	73/135＝54.1%																													
	副作用の種類	件数	臨床検査値異常	件数																													
	血圧上昇・高血圧	18	Al-P 上昇	20																													
	尿路感染	5	尿酸上昇	19																													
	帯状疱疹	4	総合コレステロール	17																													
	多毛	4 等	血清マグネシウム低下	13																													
			γ-GTP 上昇	11																													
			トリグリセリド上昇	11 等																													
	2. サンディミュン／シクロスポリン経口製剤からの切り換え投与症例／国内症例 <table><tr><td>副作用発現率</td><td>29/185＝15.7%</td><td>臨床検査値異常発現率</td><td>44/185＝23.8%</td></tr><tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td><td>臨床検査値異常</td><td>件数</td></tr><tr><td>血圧上昇・高血圧</td><td>7</td><td>BUN 上昇</td><td>10</td></tr><tr><td>クレアチニン上昇</td><td>3</td><td>GPT 上昇</td><td>9</td></tr><tr><td>下痢</td><td>2</td><td>尿酸上昇</td><td>8</td></tr><tr><td>帯状疱疹</td><td>2</td><td>γ-GTP 上昇</td><td>7</td></tr><tr><td>腹痛</td><td>2</td><td>GOT 上昇</td><td>7 等</td></tr><tr><td>かぜ症候群</td><td>2 等</td><td></td><td></td></tr></table>	副作用発現率	29/185＝15.7%	臨床検査値異常発現率	44/185＝23.8%	副作用の種類	件数	臨床検査値異常	件数	血圧上昇・高血圧	7	BUN 上昇	10	クレアチニン上昇	3	GPT 上昇	9	下痢	2	尿酸上昇	8	帯状疱疹	2	γ-GTP 上昇	7	腹痛	2	GOT 上昇	7 等	かぜ症候群	2 等		
副作用発現率	29/185＝15.7%	臨床検査値異常発現率	44/185＝23.8%																														
副作用の種類	件数	臨床検査値異常	件数																														
血圧上昇・高血圧	7	BUN 上昇	10																														
クレアチニン上昇	3	GPT 上昇	9																														
下痢	2	尿酸上昇	8																														
帯状疱疹	2	γ-GTP 上昇	7																														
腹痛	2	GOT 上昇	7 等																														
かぜ症候群	2 等																																
3. アトピー性皮膚炎 <u>国内臨床試験成績</u> <table><tr><td>副作用発現率</td><td>120/205＝58.5%</td><td>臨床検査値異常発現率</td><td>85/205＝41.5%</td></tr><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>臨床検査値異常</td><td>例数</td></tr><tr><td>毛包炎</td><td>16</td><td>血中トリグリセリド増加</td><td>18</td></tr><tr><td>鼻咽頭炎</td><td>8</td><td>血中ビリルビン増加</td><td>16</td></tr><tr><td>悪心</td><td>7</td><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>9</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>7</td><td>血中マグネシウム減少</td><td>9</td></tr><tr><td>カボジ水痘様発疹</td><td>6</td><td>血中尿酸増加</td><td>8</td></tr><tr><td>咽喉頭疼痛</td><td>6 等</td><td>白血球数増加</td><td>8 等</td></tr></table>	副作用発現率	120/205＝58.5%	臨床検査値異常発現率	85/205＝41.5%	副作用の種類	例数	臨床検査値異常	例数	毛包炎	16	血中トリグリセリド増加	18	鼻咽頭炎	8	血中ビリルビン増加	16	悪心	7	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9	頭痛	7	血中マグネシウム減少	9	カボジ水痘様発疹	6	血中尿酸増加	8	咽喉頭疼痛	6 等	白血球数増加	8 等	
副作用発現率	120/205＝58.5%	臨床検査値異常発現率	85/205＝41.5%																														
副作用の種類	例数	臨床検査値異常	例数																														
毛包炎	16	血中トリグリセリド増加	18																														
鼻咽頭炎	8	血中ビリルビン増加	16																														
悪心	7	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9																														
頭痛	7	血中マグネシウム減少	9																														
カボジ水痘様発疹	6	血中尿酸増加	8																														
咽喉頭疼痛	6 等	白血球数増加	8 等																														
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社																																

下線部：追加

1.12 添付資料一覧

1 第 3 部

該当資料なし

2 第4部

著者・所属・表題・その他	巻番号	資料番号
4.1 第4部目次	3	4.1
4.2 試験報告書	3	4.2
4.2.1 薬理試験	3	4.2.1
4.2.1.1 効力を裏付ける試験	3	4.2.1.1
Neoral®のアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC マウス）における 皮膚炎に対する治療効果 修正版最終報告書 [試験番号: B010880/DP01-C02] 作成日: 20 年 月 日	3	4.2.1.1-1
4.2.2 薬物動態試験	3	4.2.2
該当資料なし		
4.2.3 毒性試験	3	4.2.3
該当資料なし		
4.3 参考文献	3	4.3
該当資料なし		

3 第5部

著者・所属・表題・その他	巻番号	資料番号
5.1 第5部目次	4	5.1
5.2 臨床試験一覧表	4	5.2
5.3 試験報告書及び関連情報	4	5.3
5.3.1 生物薬剤学試験報告書	4	5.3.1
[redacted] et al. SANDOS PHARMA LTD A Study to Compare the Steady State Pharmacokinetics of SANDIMMUN [®] and NEORAL [®] in Patients with Atopic Dermatitis [Study Code : OL10901] [試験期間：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日]	4	5.3.1-1 参考資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	4	5.3.2
該当資料なし		
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書	4	5.3.3
[redacted] ノバルティス ファーマ株式会社 アトピー性皮膚炎患者におけるシクロスポリンの薬物動態 [redacted] [redacted] [Clinical Study No. OL10901,226,1303,1304 試験] （作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	4	5.3.3-1
[redacted] ノバルティス ファーマ株式会社 アトピー性皮膚炎患者におけるシクロスポリンの薬物動態 [redacted] [redacted] [Clinical Study No. OL10901,226,1303,1304 試験] （作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	4-1	5.3.3-2
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書	4	5.3.4
該当資料なし		
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書	4	5.3.5
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書	4	5.3.5.1
[redacted] ノバルティス ファーマ株式会社 OL27-400MEPC のアトピー性皮膚炎に対する検証的試験 治験総括報告書 [治験識別番号：COLO400D1303] [試験期間：2004年3月[redacted]日～2005年3月[redacted]日]	4	5.3.5.1-1
[redacted] ノバルティス ファーマ株式会社 OL27-400MEPC のアトピー性皮膚炎に対する検証的試験 [redacted] [治験識別番号：COLO400D1303] [作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日]	4-1	5.3.5.1-1-1

CTD 1.12 添付資料一覧

著者・所属・表題・その他	巻番号	資料番号
■■■■■, et al. SANDOZ PHARMA LTD A Multi-Centre, Double-blind, Randomised, Crossover Study to Investigate the Efficacy, Safety, Tolerability and Effect on Quality of Life of SANDIMMUN® Versus Placebo in Severe Refractory Atopic Dermatitis (Eczema) [Study Code : SIM 79] [試験期間：19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日]	4	5.3.5.1-2 参考資料
■■■■■, et al. SANDOZ PHARMA LTD A Multicentre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability of Sandimmune® in Severe Refractory Atopic Dermatitis (Eczema). [Study code : SIM 24] [試験期間：19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日]	4	5.3.5.1-3 参考資料
■■■■■, et al. Sandoz Pharmaceuticals Limited Double-blind, Randomised, Crossover Study of Sandimmun® Versus Placebo in Severe Refractory Atopic Dermatitis (Eczema) [STUDY CODE : SIM 80] [試験期間：19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日]	4	5.3.5.1-4 参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書	5	5.3.5.2
■■■■■ ノバルティス ファーマ株式会社 シクロスポリン MEPC 前期第Ⅱ相試験 治験総括報告書 ー重症成人型アトピー性皮膚炎ー [治験識別番号：SIM-MEPC/OLD226] [試験期間：1997年4月■■日～1998年7月■■日]	5	5.3.5.2-1
■■■■■ ノバルティス ファーマ株式会社 シクロスポリン MEPC 前期第Ⅱ相試験 重症成人型アトピー性皮膚炎 ■■■■■ [治験識別番号：SIM-MEPC/OLD226] [作成日：20■■年■■月■■日]	5-1	5.3.5.2-1-1
■■■■■ ノバルティス ファーマ株式会社 OL27-400MEPC のアトピー性皮膚炎に対する長期試験 治験総括報告書 [中間集計報告書（治療開始後 26 週間）] [治験識別番号：COLO400D1304] [試験期間：2004年5月■■日～20■■年■■月■■日（中間集計の cut off 日）]	5	5.3.5.2-2

CTD 1.12 添付資料一覧

著者・所属・表題・その他	巻番号	資料番号
ノバルティス ファーマ株式会社 OL27-400MEPC のアトピー性皮膚炎に対する長期試験 治験総括報告書 [最終集計報告書（治療開始後 52 週間）] [治験識別番号：COLO400D1304] [試験期間：2004 年 5 月 日～2005 年 11 月 日]	5-1 5-2 5-3 5-4	5.3.5.2-2-1
ノバルティス ファーマ株式会社 OL27-400MEPC のアトピー性皮膚炎に対する長期試験 [治験識別番号：COLO400D1304] [作成日：20 年 月 日]	5-4	5.3.5.2-2-2
et al. A single centre study to investigate the time to relapse in atopic dermatitis patients treated with an induction course of 5 mg/kg/day of Sandimmun® for 6 weeks. [Study Code : SIM-SF-04] [試験期間：19 年 月 日～19 年 月 日]	5	5.3.5.2-3 参考資料
et al. A multicentre study investigating the safety and efficacy of long-term Sandimmun® therapy in patients with severe refractory atopic dermatitis (Eczema) [Study Code : OL10085] [試験期間：19 年 月 日～19 年 月 日]	6	5.3.5.2-4 参考資料
et al. Open, randomized, long-term, optimal dosage-finding multicentre trial with Sandimmun® in severe refractory Atopic Dermatitis (eczema). [Study Code : SIM AD 5-4-3/3-4-5] [試験期間：19 年 月 日～19 年 月]	6	5.3.5.2-5 参考資料
et al. SANDOZ PHARMA LTD A single centre open study to investigate the efficacy, safety and tolerability of SANDIMMUN® in severe refractory atopic dermatitis when given at a dose of 5 mg/kg/day for eight or nine weeks [Study Code : SIM AD01] [試験期間：19 年 月 日～19 年 月 日]	6	5.3.5.2-6 参考資料
et al. SANDOZ PHARMA LTD An evaluation of the long term safety of SANDIMMUN® (Cyclosporin) in atopic dermatitis [Study Code : SIM AD02] [試験期間：19 年 月 日～19 年 月]	6	5.3.5.2-7 参考資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書	6	5.3.5.3
ノバルティス ファーマ株式会社 統計解析報告書] (作成日：20 年 月 日)	6	5.3.5.3-1

CTD 1.12 添付資料一覧

著者・所属・表題・その他	巻番号	資料番号
ノバルティス ファーマ株式会社 追加統計解析報告書 [概要識別番号：COLO400DIS] (作成日：20 年 月 日)	6	5.3.5.3-2
ノバルティス ファーマ株式会社 統計解析報告書（追加解析） [Document ID：COLO400DIS2] (作成日：20 年 月 日)	6 (1/4&2/4) 7 (3/4&4/4)	5.3.5.3-3
ノバルティス ファーマ株式会社 統計解析報告書 [Document ID：COLO400D] (作成日：20 年 月 日)	7	5.3.5.3-4
ノバルティス ファーマ株式会社 [統計解析報告書] (回答提出日：20 年 月 日)	7-1	5.3.5.3-5
ノバルティス ファーマ株式会社 [統計解析報告書] (回答提出日：20 年 月 日)	7-1	5.3.5.3-6
ノバルティス ファーマ株式会社 [統計解析報告書] (回答提出日：20 年 月 日)	7-1	5.3.5.3-7
ノバルティス ファーマ株式会社 統計解析報告書 [概要識別番号：COLO400DIS2 Addendum] (作成日：20 年 月 日)	7-1	5.3.5.3-8
ノバルティス ファーマ株式会社 [統計解析報告書] (作成日：20 年 月 日)	7-1	5.3.5.3-9
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書	7	5.3.5.4
ノバルティス ファーマ株式会社 OL27-400MEPC のアトピー性皮膚炎に対するプラセボ対照試験 治験総括報告書 [治験識別番号：COLO400D1301] [試験期間：20 年 月 日～20 年 月 日]	7	5.3.5.4-1 参考資料

CTD 1.12 添付資料一覧

著者・所属・表題・その他	巻番号	資料番号
ノバルティス ファーマ株式会社 OL27-400MEPC のアトピー性皮膚炎に対する一般臨床試験 治験総括報告書 [治験識別番号：COLO400D1302] [試験期間：20 年 月 日～20 年 月 日]	8	5.3.5.4-2 参考資料
[Czech W, et al (2000)] A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life J Am Acad Dermatol; 42: 653-9.	8	5.3.5.4-3 参考資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書	8	5.3.6
et al. Novartis Pharma AG Period covered by this report: 20 to 20	8	5.3.6-1 参考資料
et al. Novartis Pharma AG Period covered by this report: 20 to 20	9	5.3.6-2 参考資料
et al. Novartis Pharma AG Period covered by this report: 20 to 20	9	5.3.6-3 参考資料
et al. Novartis Pharma AG Period covered by this report: 20 to 20	10	5.3.6-4 参考資料
et al. Novartis Pharma AG Period covered by this report: 20 to 20	10 (1/4) 11 (2/4, 3/4, 4/4)	5.3.6-5 参考資料
ノバルティス ファーマ株式会社 サンディミュン内用液, サンディミュンカプセル 50mg, サンディミュンカプセル 25mg (一般名：シクロスポリン)	12	5.3.6-6 参考資料
日本チバガイギー株式会社 ネオーラル内用液, ネオーラル 10mg カプセル, ネオーラル 25mg カプセル, ネオーラル 50mg カプセル	12	5.3.6-7 参考資料
et al. Novartis Pharma AG Period covered by this report: 20 to 20	12-1	5.3.6-8 参考資料

CTD 1.12 添付資料一覧

著者・所属・表題・その他	巻番号	資料番号
██████, et al. Novartis Pharma AG ██ Period covered by this report: ████████ 20██ to ████████ 20██	12-2	5.3.6-9 参考資料
██████, et al. Novartis Pharma AG ████████████████████ Period covered by this report: ████████ 20██ to ████████ 20██	12-3	5.3.6-10 参考資料

CTD 1.12 添付資料一覧

著者・所属・表題・その他	巻番号	資料番号
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録	12	5.3.7
ノバルティス ファーマ株式会社 ネオラル®内用液, ネオラル®10mg, 25mg, 50mg カプセル (アトピー性皮膚炎) [患者データ一覧表及び症例記録]	12	5.3.7-1
ノバルティス ファーマ株式会社 ネオラル®内用液, ネオラル®10mg, 25mg, 50mg カプセル (アトピー性皮膚炎) [患者データ一覧表及び症例記録 (追補)]	12-4	5.3.7-2
5.4 参考文献	12	5.4
[Armenti VT, McGrory CH, Cater JR, et al (1998)] Pregnancy outcomes in female renal transplant recipients. Transplant Proc; 30: 1732-4.	12	5.4-1 参考資料
[Baron ED, Barzilai D, Johnston G, et al (2002)] Atopic dermatitis management: comparing the treatment patterns of dermatologists in Japan, U.S.A and U.K. Br J Dermatol; 147:710-5.	12	5.4-2 参考資料
[Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al (1996)] Cyclosporin in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. J Am Acad Dermatol; 34(6): 1016-21.	12	5.4-3 参考資料
[Ellis C, Luger T (2003)] International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. Br J Dermatol; 148 Suppl 63: 3-10.	12	5.4-4 参考資料
[European Task Force on Atopic Dermatitis (1993)] Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD Index. Dermatology;186:23-31.	12	5.4-5 参考資料
[Feutren G, Mihatsch MJ (1992)] Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. N Engl J Med; 326(25): 1654-60.	12	5.4-6 参考資料
[Flechner SM, Katz AR, Rogers AJ, et al (1985)] The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. Amer. J. Kidney Dis.; 5(1), 60-3.	12	5.4-7 参考資料
[Furie M, Terao H, Rikihisa W, et al. (2003)] Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. Br J Dermatol; 148: 128-33.	12	5.4-8 参考資料
[Harper JL, Ahmed I, Barclay G, et al (2000)] Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. Br J Dermatol; 142: 52-8.	12	5.4-9 参考資料
[Higaki Y, Kawamoto K, Kamo T, et al (2004)] Measurement of the impact of atopic dermatitis on patients' quality of life: a cross-sectional and longitudinal questionnaire study using the Japanese version of Skindex-16. J Dermatol; 31: 977-82.	12	5.4-10 参考資料
[Hoare C, Li Wan Po A, Williams H (2000)] Systematic review of treatments for atopic eczema. Health Technology Assessment; 4(37): 93-104.	12	5.4-11 参考資料
[Lamarque V, Monka C, Commare MC, et al (1996)] Risk of malignancies in patients treated with Sandimmun® for autoimmune diseases. Cancer in Transplantation. Prevention and Treatment: 141-8.	12	5.4-12 参考資料
[Ohya Y, Williams H, Steptoe A, et al (2001)] Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis. J Invest Dermatol; 117(4):852-7.	12	5.4-13 参考資料
[Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al (2003)] Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. J Invest Dermatol; 120(2): 211-6.	12	5.4-14 参考資料
[Powles AV, Cook T, Hulme B, et al (1993)] Renal function and biopsy findings after 5 years' treatment with low-dose cyclosporin for psoriasis. Br J Dermatol; 128: 159-65.	12	5.4-15 参考資料

CTD 1.12 添付資料一覧

著者・所属・表題・その他	巻番号	資料番号
[Powles AV, Hardman CM, Porter WM, et al (1998)] Renal function after 10 years' treatment with cyclosporin for psoriasis. Br J Dermatol; 138: 443-9.	12	5.4-16 参考資料
[Rajka G, Langeland T (1989)] Grading of the severity of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh); (suppl 144):13-4.	12	5.4-17 参考資料
[Ryffel B, Mihatsch MJ, Fisher GL (1992)] Immunosuppression and cancer: the cyclosporin case. Drug Chem Toxicol; 15(2), 95-115.	12	5.4-18 参考資料
[Sandström MH, Faergemann J (2004)] Epidemiology and health services research: prognosis and prognostic factors in adult patients with atopic dermatitis: a long-term follow-up questionnaire study. Br J Dermatol; 150:103-10.	12	5.4-19 参考資料
[The American Academy of Dermatology (2003)] Systemic immunomodulatory agents. Guidelines of care for atopic dermatitis Technical report; 57-72.	12	5.4-20 参考資料
[Wahlgren CF, Scheynius A, Hägermark Ö (1990)] Antipruritic effect of oral cyclosporine A in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh); 70: 323-9.	12	5.4-21 参考資料
[井田 孔明, 山中 龍宏, 内田 章, 他 (1992)] 症例 シクロスポリンを服用している母親より出生した新生児の 1 例. 周産期医学; 22(6), 865-8.	12	5.4-22 参考資料
[FK506 軟膏研究会 (2003)] アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏 0.1%および 0.03%の使用ガイドランス. 臨床; 57(13): 1217-34.	12	5.4-23 参考資料
[荻野 篤彦 (1987)] アトピー性皮膚炎＜臨床例＞③ 成人型アトピー性皮膚炎. 皮膚病診療; 9(11):1015-8.	12	5.4-24 参考資料
[川島 眞, 檜垣 祐子, 細谷 律子, 他 (2000)] 嗜癢的搔破行動によるアトピー性皮膚炎の臨床像. 臨床; 54(5 増), 103-7.	12	5.4-25 参考資料
[古賀 道之 (1997)] 成人型アトピー性皮膚炎の特徴. Progress in Medicine; 17(1): 11-4.	12	5.4-26 参考資料
[厚生労働省 (2002)] 厚生労働省大臣官房統計情報部編. 平成 14 年患者調査 (全国編). 上巻	12	5.4-27 参考資料
[厚生科学研究班 (2002)] 平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究および平成 9-13 年度厚生科学研究班. アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002	12	5.4-28 参考資料
[厚生科学研究班 (2005)] 平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究および平成 9-16 年度厚生労働科学研究班. アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2005	12	5.4-29 参考資料
[島田 宏行 (1995)] シンポジウム 眼を診る アトピー性皮膚炎の眼合併症定期的な眼底検査で早期発見を. NIKKEI MEDICAL, Apr.15:135-8.	12	5.4-30 参考資料
[白取 昭 (1983)] Mequitazine(LM-209)による癢痒性皮膚疾患の治療効果. 西日皮膚; 45(3):470-3.	12	5.4-31 参考資料
[高原 史郎, 太田 和夫, 大橋 靖雄, 他 (1999)] 腎移植患者におけるシクロスポリン MEPC の薬物動態試験－現行製剤を対照とした交差比較二重盲試験. 今日の移植; 1999; (12 suppl):5-24.	12	5.4-32 参考資料
[竹原 和彦 (2001)] 皮膚疾患－アトピー性皮膚炎を中心として－. 臨床と研究; 78(8): 43-8.	12	5.4-33 参考資料
[竹原 和彦, 越後 岳士 (2005)] アトピー性皮膚炎におけるシクロスポリン内服療法の EBM に関する研究. 平成 16 年度厚生労働省研究班報告書; 43-5.	12	5.4-34 参考資料
[中川 秀己 (2003)] 外用移植免疫調整剤(タクロリムス)の作用機序と使用法. 日本小児臨床薬理学会雑誌; 16(1): 24-7.	12	5.4-35 参考資料

CTD 1.12 添付資料一覧

著者・所属・表題・その他	巻番号	資料番号
[西岡 清 (1995)] 成人型アトピー性皮膚炎に関する研究. 平成 6 年度厚生省アレルギー総合研究事業研究報告;199-202.	12	5.4-36 参考資料
[日本皮膚科学会 (2004)] 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2004 改訂版. 日皮会誌; 114(2): 135-42.	12	5.4-37 参考資料
[日本皮膚科学会 (1994)] 日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」. 日本皮膚科学会誌; 104:1210.	12	5.4-38 参考資料
[日本皮膚科学会大阪地方会 (1996)] 日本皮膚科学会大阪地方会 大阪府成人アトピー性皮膚炎調査結果報告書. 皮膚; 38 (Suppl 17): 1-70.	12	5.4-39 参考資料
[根本 いずみ, 森 啓之, 鈴木 拓, 他 (2005)] 脂腺母斑に基底細胞癌と有棘細胞癌が続発した 1 例. 臨皮; 59(11): 1113-6.	12	5.4-40 参考資料
[原田 昭太郎 監修 (2000)] ネオオーラルによる乾癬治療のガイドライン.	12	5.4-41 参考資料
[檜垣 祐子 (1995)] 成人型アトピー性皮膚炎. 診断と治療; 83(2): 226-9.	12	5.4-42 参考資料
[藤井 一恭, 多田 譲治, 戸井 洋一郎, 他 (1999)] ステロイド内服療法を選択したアトピー性皮膚炎. 皮膚; 41 (Suppl 21): 70-4.	12	5.4-43 参考資料
[古江 増隆, 力久 航, 山本 昇壯 (1999)] アトピー性皮膚炎に対するステロイド外用薬の使用状況. 西日皮膚; 61(2): 196-203.	12	5.4-44 参考資料
[古江 増隆 (2004)] アトピー性皮膚炎: 病態・診療における共通認識. 日皮会誌; 114(9): 1501-5.	12	5.4-45 参考資料
[Betamethazone Dipropionate 外用剤の全身的影響研究班 (1982)] 0.064% Betamethazone Dipropionate 軟膏, クリーム単純塗布による全身的影響. 西日皮膚; 44(4): 602-10.	12	5.4-46 参考資料
[両角 國男, 武田 朝美 (1997)] 自己免疫疾患, 腎疾患などにおけるシクロスポリン療法ーシクロスポリン腎障害を正しく理解するために. 腎と透析; 42(6): 921-9.	12	5.4-47 参考資料
医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 治験相談記録 () 相談) 平成 年 月 日付医機治発第 122 号	12	5.4-48 参考資料
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 治験相談記録 () 相談) 平成 年 月 日付薬機審長発第 0310002 号	12	5.4-49 参考資料
[青木 敏之 (2001)] アトピー性皮膚炎重症度分類検討委員会第 2 次報告書. 日皮会誌; 111 (13): 2023-33.	12-4	5.4-50 参考資料
[伊藤 泰介, 橋爪 秀夫 (2006)] 免疫調整薬による内服療法. アレルギーの臨床; 26: 49-54.	12-4	5.4-51 参考資料
[中川 秀己 (2005)] アトピー性皮膚炎治療ガイドライン-日本と外国との違い-. 治療学; vol.39: 1035-38.	12-4	5.4-52 参考資料
[A consensus report (1990)] A consensus report: cyclosporin A therapy for psoriasis, British Journal of Dermatology; 122, Supplement 36: 1-3.	12-4	5.4-53 参考資料
[Berth-Jones J., Voorhees J.J. (1996)] Consensus conference on cyclosporine A microemulsion for psoriasis, June 1996. British Journal of Dermatology; 135: 775-777.	12-4	5.4-54 参考資料