資料１－３

平成 30 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会　薬事分科会

医薬品等安全対策部会　安全対策調査会

シクロスポリンの使用上の注意の改訂について

＜　目　次　＞

医薬品等の安全性に係る調査結果報告書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
シクロスポリン添付文書改訂資料（WG 報告書）・・・・・・・・・・・・・・・ 13
添付文書 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 109

薬機発第 0615026 号
平成 30 年 6 月 15 日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長　殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長　近藤 達也

医薬品等の安全性に係る調査結果報告書

平成 30 年 5 月 29 日付薬生安発第 0529 第 4 号により厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長より依頼があった、シクロスポリンの添付文書における妊産婦等に係る「使用上の注意」の改訂案に関する調査について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構での調査の結果を以下のとおり報告する。

調査結果報告書

平成 30 年 6 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

［一　般　名］　シクロスポリン
［販　売　名］　サンディミュン点滴静注用 250mg　他（別添のとおり）
［承認取得者］　ノバルティスファーマ株式会社　他（別添のとおり）
［効能・効果］　別添のとおり
［用法・用量］　別添のとおり
［備　　考］　特になし
［調査担当部］　安全第二部

II. 今回の調査の経緯

シクロスポリン（以下「本薬」）は、初回承認申請時にラットを用いた生殖発生毒性試験において難産及び周産期死亡が確認され、その後追加で実施した生殖発生毒性試験において催奇形性が確認されており、経口剤及び注射剤の現行の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は禁忌とされている。

平成 30 年 5 月、妊婦等における最新の知見を添付文書に反映することを目的として、厚生労働省の事業として設置された「妊娠と薬情報センター情報提供ワーキンググループ委員会」（以下「ワーキンググループ」）は、本薬を含有する製剤の添付文書における「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与について、「禁忌」の項から削除し、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」旨の注意喚起に改訂することが適切であると判断した。

ワーキンググループの報告書を受けて、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課は、平成 30 年 5 月 29 日付で独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」）に対して、本薬を含有する製剤の添付文書に関し、ワーキンググループの報告書に基づく改訂案について調査を依頼した。機構は当該調査依頼を受け、本薬の添付文書改訂案について検討した。

なお、機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査対象品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規程により、指名した。

Ⅲ．機構における調査

ワーキンググループは、最新の知見及び医療環境を踏まえ、本薬を含有する製剤の添付文書を以下のとおり改訂することが適切であると、ワーキンググループの報告書において判断している。

①経口剤及び注射剤の現行の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は禁忌とされていることについて

注射剤、経口剤においては、「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」旨の注意喚起を記載した上で、「禁忌」の項から、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を削除するよう添付文書を改訂することが適切である。

② 妊娠に係るリスク情報の追記について

注射剤、経口剤においては、「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、「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」旨が記載されている。当該記載に加えて、ワーキンググループで検討した臨床報告及び海外添付文書の記載を踏まえ、ヒトにおける胎盤通過性、臓器移植後の妊婦において早産、低出生体重児及び児の先天奇形の報告がある旨を追記することが適切である。

なお、点眼剤については、既に「4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」とされているが、動物実験における結果に加え、本薬の特性として、ヒトにおける胎盤通過性を追記することが適切である。

機構は、ワーキンググループの報告書を踏まえ、検討を行った結果、ワーキンググループで検討された添付文書の改訂案について、「婦人」の記載を「女性」に変更する等、一部記載整備を行った上で、添付文書の改訂を行うことは可能と判断した。

なお、経口剤及び注射剤について、授乳婦への投与については、「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、「本剤投与中は授乳を避けさせること」と注意喚起されていることから、添付文書内の整合性の観点より、「禁忌」の項から「授乳婦」を削除することは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

Ⅳ．総合評価

機構は、以下のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することは可能と判断した。

【改訂案】シクロスポリン（経口剤、注射剤）

下線は変更箇所

現行	改訂案
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1.（略） 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.、4.（略）	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1.（略） （削除） 2.、3.（略）
【使用上の注意】 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。〕	【使用上の注意】 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女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[3)-6)]。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある[7)]。〕 （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。〕
【主要文献】 1）～2）（略） （新設） 3）～16）（略）	【主要文献】 1）～2）（略） 3）Baxi LV et al.：Am J Obstet Gynecol. 169(1), 33, 1993 4）Burrows DA et al.：Obstet Gynecol. 72(3), 459, 1988 5）Lowenstein BR et al.：Am J Obstet Gynecol. 158(3), 589, 1988 6）Flechner SM et al.：Am J Kidney Dis. 5(1), 60, 1985 7）Coscia LA et al.：Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 28(8), 1174, 2014 8）～21）（略）

【改訂案】シクロスポリン（点眼剤）

下線は変更箇所

現行	改訂案
〔使用上の注意〕 4. 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治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット：経口）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕 2）（略）	〔使用上の注意〕 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1）妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット：経口）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている[1)-4)]。〕 2）（略）
＜主要文献＞ （新設） 1）～6）（略）	＜主要文献＞ 1）Baxi LV et al.：Am J Obstet Gynecol. 169, 33（1993） 2）Burrows DA et al.：Obstet Gynecol. 72, 459（1988） 3）Lowenstein BR et al.：Am J Obstet Gynecol. 158, 589（1988） 4）Flechner SM et al.：Am J Kidney Dis. 5, 60（1985） 5）～10）（略）

別添

調査対象医薬品一覧

平成 30 年 6 月現在

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
サンディミュン点滴静注用 250 mg	ノバルティスファーマ株式会社	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、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制	本剤は日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液で 100 倍に希釈して点滴静注する。 1. 腎移植、骨髄移植、心移植、肺移植、膵移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 3～5mg/kg を投与する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 2. 肝移植、小腸移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 4～6mg/kg を投与する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。
サンディミュン内用液 10%	ノバルティスファーマ株式会社	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、膵移植 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）	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 1 回又は 2 回に分けて経口投与し、以後 1 日 2mg/kg ずつ減量する。維持量は 1 日量 4～6mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 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、膵移植の場合 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

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			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1回又は2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。 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1回又は2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。 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

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			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。
サンディミュンカプセル 25mg、同カプセル 50mg	ノバルティスファーマ株式会社	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、膵移植 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）	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 1 回又は 2 回に分けて経口投与し、以後 1 日 2mg/kg ずつ減量する。維持量は 1 日量 4～6mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 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、膵移植の場合 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 1 回又は 2 回に分けて経口投与

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			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5mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。 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、

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			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。
ネオーラル内用液 10% 同 10mg カプセル、 同 25mg カプセル、 同 50mg カプセル 他	ノバルティスファーマ株式会社 他	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、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る） 4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬 5. 再生不良性貧血、赤芽球癆 6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） 7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） 8. アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）	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、膵移植の場合 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. 小腸移植の場合 通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 5. 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

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			間継続し、その後徐々に減量し中止する。 6. ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合 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。 7. 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。 8. 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、患者の状態により適宜増減する。 9. 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。 10. 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

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			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。 11. 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。
パピロックミニ点眼液 0.1%	参天製薬株式会社	春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）	通常、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。

平成 29 年度
妊娠と薬情報センター情報提供
ワーキンググループ委員会
成果物

平成 30 年 3 月 30 日

（報告書：平成 30 年 5 月 24 日追加提出）

妊娠と薬情報センター

村島温子

シクロスポリン　添付文書改訂資料

2018 年 5 月 24 日

1. 品目の概要

一般名	シクロスポリン
販売名	①　サンディミュン点滴静注用 250 mg ②　サンディミュン内用液 10 % ③　サンディミュンカプセル 25 mg、同カプセル 50 mg ④　ネオーラル内用液 10 %、同 10 mg カプセル、同 25 mg カプセル、同 50 mg カプセル　他
承認取得者	①②③④　ノバルティス　ファーマ株式会社　他
承認年月	①②　1985 年 11 月 ③　1990 年 6 月 ④　2000 年 3 月　他
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、膵移植（①～④）、小腸移植（①、④） 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（①～④） 3. ベーチェット病（眼症状のある場合）（②～④）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）（④） 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（②～④） 5. 再生不良性貧血（重症）（②、③）、再生不良性貧血（④）、赤芽球癆（②～④） 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）（②～④） 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）（④） 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）（④）
妊婦への投与	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。〕
備考	パピロックミニ点眼液 0.1 %（承認取得者：参天製薬株式会社、承認年月：2005 年 10 月、効能・効果：春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合））は、妊婦への投与は禁忌とされておらず、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に以下の記載がある。 「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット：経口）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。]」

2. 背景

シクロスポリン（以下、「本薬」）は、シクロフィリンと複合体を形成し、脱リン酸化酵素のカルシニューリンの活性化を阻害することにより T 細胞の活性化を特異的に阻害する免疫抑制薬であり、臓器移植後の移植片対宿主反応及び宿主対移植片反応の抑制、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、アトピー性皮膚炎に用いられる。本薬

の妊婦等への使用については、1985 年 11 月 5 日の製造販売承認時にラットを用いた生殖発生毒性試験において、難産及び周産期死亡が確認され、その後追加で実施した生殖発生毒性試験において、催奇形性が確認され、現行の添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は「禁忌」とされている。

しかし、本薬を含む新規免疫抑制薬の開発等により臓器移植の長期予後の改善が得られるようになり、近年は移植後の妊娠・出産例が増加している[1)]。本薬の適応となる他の疾患においても、好発年齢が妊娠・出産可能年齢と重なる疾患が存在する[2), 3)]。また、妊娠により再発のリスクが増加する疾患[4)]があり、疾患に対する適切な治療の継続が必要となる。

2005 年 10 月に国立成育医療研究センター内に設立された「妊娠と薬情報センター」は、厚生労働省の事業として、妊婦・胎児に対する服薬の影響に関する相談・情報収集を実施している。2017 年 5 月までの約 12 年間で、妊娠と薬情報センターへの妊娠中における本薬に関する相談例は 78 例であった。妊婦の基礎疾患の内訳は全身性エリテマトーデス等の膠原病 43 例、乾癬等の皮膚疾患 12 例、再生不良貧血等の血液疾患 12 例、ネフローゼ症候群 9 例、その他 5 例であった。

2016 年 10 月、妊婦等における最新の知見を添付文書に反映することを目的として、国立成育医療研究センターの「妊娠と薬情報センター」に「情報提供ワーキンググループ」（以下、「ワーキンググループ」）が設置された。本薬の添付文書における、「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。」の注意喚起について、ワーキンググループにて最新の知見及び医療環境を踏まえて見直し検討するに至った。

3. 海外添付文書における記載状況

本薬を含有する経口剤及び注射剤について、それぞれ、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州における添付文書の記載状況を確認した。

当該 6 カ国の海外の添付文書において、妊婦への投与は「禁忌」とはされていない[5)-10)]。

米国においては、「妊婦を対象とした適切な対照を置いた比較試験がないため、母親への潜在的なベネフィットが胎児への潜在的リスクよりも大きくない限り、使用されるべきではない」、「免疫抑制薬で治療されている妊娠中の移植患者では、早産のリスクが高まる」等が注意喚起されている[5)]。

英国、独国、仏国及び加国においては、「シクロスポリンとシクロスポリン含有レジメンを含む移植後の免疫抑制療法を受けている妊婦は、37 週未満の早産のリスクがある」、「妊婦を対象とした適切な対照を置いた比較試験がないため、母親への潜在的なベネフィットが胎児への潜在的リスクよりも大きくない限り、使用されるべきではない」等が注意喚起されている[6)-9)]。

豪州においては、「シクロスポリンとシクロスポリン含有レジメンを含む移植後の免疫抑制療法を受けている妊婦は、37 週未満の早産のリスクがある」、「シクロスポリンを含む免疫抑制薬を服用している母親では、胎児の成長遅延のリスクが増加するようである。」、「妊娠を希望する女性移植患者は、すべての薬剤と同様に、シクロスポリンは、潜在的なベネフィットが胎児への潜在的リスクよりも大きくない限り使用されるべきではない旨を知らされるべきである。非移植患者で

は、代替治療が可能な場合、妊娠下のシクロスポリンは推奨されない。」等が注意喚起されている[10)]。

なお、製造販売承認されている適応症は、米国においては、臓器移植患者における拒絶反応の予防又は治療（Kidney, Liver, and Heart Transplantation）、関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis）及び乾癬（Psoriasis）[5)]、英国、独国及び仏国においては、臓器移植患者や骨髄移植患者における拒絶反応の予防又は治療（Solid organ transplantation, Bone marrow transplantation）、内因性ブドウ膜炎（Endogenous uveitis）、ネフローゼ症候群（Nephrotic syndrome）、関節リウマチ（Rheumatoid arthritis）、乾癬（Psoriasis）及びアトピー性皮膚炎（Atopic dermatitis）[6)-8)]、加国においては、臓器移植患者や骨髄移植患者における拒絶反応の予防又は治療（Solid Organ Transplantation, Bone Marrow Transplantation）、乾癬（Psoriasis）、関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis）及びネフローゼ症候群（Nephrotic Syndrome）[9)]、豪州においては、臓器移植患者における拒絶反応の予防（As an immunosuppressive agent for the prevention of graft rejection following kidney, liver and heart allogeneic transplantation）、ネフローゼ症候群（For induction and/or maintenance of remission in the nephrotic syndrome.）、関節リウマチ（For the treatment of severe, active rheumatoid arthritis in patients for whom classical slow-acting antirheumatic agents (including methotrexate) are inappropriate or ineffective.）、乾癬（In patients with severe psoriasis in whom conventional therapy is ineffective or inappropriate and the disease has caused a significant interference with quality of life.）及びアトピー性皮膚炎（For the treatment of severe atopic dermatitis when other treatment is ineffective or inappropriate.）[10)]である。

4. 動物試験

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験の成績は以下のとおりである。

ラット器官形成期投与試験において、母動物に 6 mg/kg/day（体表面積換算でヒト 0.97 mg/kg/day に相当）を静脈内投与又は 25 mg/kg/day（体表面積換算でヒト 4.03 mg/kg/day に相当）を経口投与したとき、いずれも胎児に心室中隔欠損が発現した[11), 12)]。一方、ウサギ器官形成期投与試験において、母動物に 10～300 mg/kg/day（体表面積換算でヒト 3.27～96.77 mg/kg/day に相当）を経口投与したとき、胎児に形態異常は観察されなかった[13)]。

ラットにおいて、15 mg/kg/day（体表面積換算でヒト 2.4 mg/kg/day に相当）経口投与で難産及び新生児死亡、12 mg/kg/day（体表面積換算でヒト 1.9 mg/kg/day に相当）静脈内投与で胚/胎児死亡、45 mg/kg/day（体表面積換算でヒト 7.3 mg/kg/day に相当）経口投与で児発育遅延及び新生児死亡が、ウサギにおいて、100 mg/kg/day（体表面積換算でヒト 32.3 mg/kg/day に相当）経口投与で胚/胎児死亡が、それぞれ母体毒性量で観察された[12), 13)]。

なお、上記の試験成績が得られた後に、マウス、ラット及びウサギの母動物への皮下投与により、胎児又は出生児の腎糸球体数の減少が報告されているものの[14)~16)]、本薬の催奇形性は添付文書において既に注意喚起されていることから、当該所見について追加で注意喚起する必要性は低いと判断した。その他に複数の生殖発生毒性又は遺伝毒性に係る文献が公表されているが[17)~25)]、本報告書に追記すべき新たな情報は確認できなかった。

5. 臨床使用に関する報告

本薬と妊娠に関する公表文献について、システマティックレビューを行った。検索用データベースとして CINAHL、EMBASE、MEDLINE、PubMed 及び Web of Science を用い、専門家の意見、文献レビュー、MeSH（Medical Subject Headings）等の統制語を考慮し、キーワードとして「Cyclosporin」、「Pregnancy」、「Maternal exposure」、「Fetus」等を用いた（検索年月日：2016 年 10 月 29 日）。抽出した公表文献は 10,603 件で、うちタイトル又は抄録から、①in vitro 試験、②動物試験、③既報告のデータ引用のみの文献を除外し、107 件を選定した。さらに、免疫抑制薬への曝露症例を多く含む米国の移植後妊娠登録機関からの報告は追加し、詳細を検討した。

本薬の胎盤通過性については、ヒトにおける臍帯血中濃度/母体血中濃度比は 30～57 %と報告されている [26)-29)]。

妊娠転帰又は児への影響に関する臨床報告については、これまで臓器移植後妊娠症例を対象としたものを中心に、先天奇形は認められなかったとの報告が複数ある [30),31)]。また、米国の移植後妊娠登録機関に登録された腎移植、肝移植、膵腎移植及び心移植後の妊娠転帰に関する報告 [32)]において、シクロスポリンをベースとした治療（アザチオプリン、ミコフェノール酸製剤又はプレドニゾン（本邦未承認）を併用している可能性がある）を受けた妊婦 642 例（1,113 妊娠）の妊娠転帰 1,149 件（腎移植 849 件、肝移植 179 件、膵腎移植 48 件、心移植 73 件）の内訳は、移植臓器別に治療的流産 5.5～7%、自然流産 14.5～31%、子宮外妊娠 0.6～2%、死産 0～2.4%、生産 64～77.1%であった。また、生産児 862 例のうち、移植臓器別で早産は 36～75%、低出生体重児は 30～67%、先天奇形は 3.2～4.3%に認められたと報告されている。

6. 国内外の成書及びガイドライン

国内外で一般的に利用されている産科領域の成書である「Drugs in Pregnancy and Lactation,11th ed.2017」では、ヒトで得られているデータは限られているものの、妊婦に対する本薬の投与はリスクが低いと考えられることが記載されている [33)]。

本邦のガイドラインにおける本薬に関する記載状況は以下のとおりであった。

- 「妊娠高血圧症候群の診療指針 2015」（日本妊娠高血圧学会編）では、腎移植後の妊婦について、免疫抑制薬以外に拒絶反応を防ぐ有効な方策はないこと、妊娠継続の場合には本薬を含む免疫抑制薬の継続は止むを得ないこと、患者及び家族にも妊娠時における免疫抑制薬に関する説明と同意は不可欠であることが記載されている [34)]。
- 「産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017」（日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会編）では、臓器移植後、並びに他の医薬品で治療効果が不十分な自己免疫疾患及びその類縁疾患においては、妊娠中であっても投与される医薬品として本薬が推奨されている [35)]。
- 「腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン 2017」（日本腎臓学会 学術委員会 腎疾患患者の妊娠：診療の手引き改訂委員会編）では、妊娠中に使用できる免疫抑制薬として、病状に応

じて、本薬が使用可能であることが記載されている[36]。

- 「膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版」（日本皮膚科学会膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成委員会編）では、全身性炎症反応によって母体と胎児の生命を脅かす膿疱性乾癬（汎発型）では、全身性副腎皮質ステロイド療法が十分に奏効しない場合があり、本薬を選択せざるを得ないことがある旨が記載されている[37]。

海外のガイドラインにおける本薬に関する記載状況は以下のとおりであった。

- 欧州の「European Best Practice Guidelines expert group」の移植に関するガイドラインでは、妊婦の項において、血中濃度を治療域に維持した上での本薬の使用が推奨されている[38]。
- 米国の「Medical Board of the National Psoriasis Foundation」が報告した妊娠中の乾癬治療の選択肢に関するレビューでは、妊婦中の治療において、第三選択薬として本薬が記載されている[39]。
- 英国の「The British Committee for Standards in Haematology」が作成した再生不良性貧血の診断及び管理に関するガイドラインでは、妊婦に対する本薬の投与は安全であることが記載されている[40]。

7. 国内副作用報告の集積状況

本薬を含有する経口剤及び注射剤に関して、2004 年 4 月 1 日から 2017 年 10 月 31 日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告された国内副作用報告のうち、妊娠中に本薬を投与された女性に認められた副作用は 58 例 129 件、妊娠中に本薬を投与された女性から出生した児に認められた副作用は 64 例 125 件であった。

8. 禁忌解除の妥当性

ワーキンググループにおいて、非臨床試験で認められた催奇形性並びに臨床における移植領域における妊娠転帰に関する情報を、本薬の妊娠に係るリスク情報として添付文書で注意喚起することを前提に、以下の理由から、本薬の妊婦への投与については、「禁忌」の項から削除し、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」旨の注意喚起を記載することが適切であると判断した。

① 国内外のガイドライン及び成書において、妊娠中であっても使用可能な医薬品として本薬が挙げられていること。

② 非臨床試験では催奇形性が認められており、臨床での報告においても奇形を有する児を認めたとの報告があるが、先天奇形の一般的な発生率と比較して、本薬に曝露した妊婦における先天奇形の発生率が有意に上昇したとの報告はないこと。欧米等 6 カ国の海外添付文書において、本薬の妊婦への投与はいずれの国においても禁忌とされておらず、潜在的利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合のみに投与すべきとされていること。

9. 添付文書の改訂案

ワーキンググループにおいて、本薬を含有する経口剤及び注射剤の添付文書における「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与について、「禁忌」の項から削除し、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に「治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与する」旨を注意喚起することが適切と判断した。

また、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、使用者がリスクを判断するための情報として、動物実験における結果に加え、ヒトにおいて胎盤通過性がある旨、並びに臓器移植後の妊婦において早産、低出生体重児及び児の先天奇形の報告がある旨を追記することが適切であると判断した。

なお、点眼剤については、既に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」には「治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与する」とされているが、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、動物実験における結果に加え、本薬の特性として、ヒトにおける胎盤通過性を追記することが適切と考える。

10. 引用文献一覧

1) 剣持 敬ら. 臓器移植後妊娠・出産ガイドライン. 移植. 2014; 49: 393-401. ［別添 2. (7)］

2) ベーチェット病（指定難病 56）. 難病情報センター. http://www.nanbyou.or.jp/entry/187, （参照 2018-1-29） ［別添 2. (18)］

3) 特発性造血障害に関する調査研究班 再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016 年改訂. ［別添 2. (9)］

4) Dennis L et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition. 2015,19. ［別添 2. (19)］

5) 米国添付文書［別添 3. (1), (2)］

6) 英国添付文書［別添 3. (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12)］

7) 独国添付文書［別添 3. (13), (14), (15), (16), (17)］

8) 仏国添付文書［別添 3. (18), (19), (20), (21), (22)］

9) 加国添付文書［別添 3. (23)］

10) 豪州添付文書［別添 3. (24), (25)］

11) ラットを用いた経口投与による器官形成期投与試験概要. ノバルティスファーマ株式会社 社内資料 ［別添 4. (3)］

12) ラットを用いた静脈内投与による器官形成期投与試験概要. ノバルティスファーマ株式会社 社内資料 ［別添 4. (4)］

13) Ryffel B et al. Toxicological Evaluation of Cyclosporin A. Arch Toxicol. 1983; 53: 107-41. ［別添 4. (1), (2), (5), (6)］

14) Liao Y.-J et al. Effects of cyclosporine A on the development of metanephros in the pregnant BALB/C mice. Chin Med J. 2017; 130: 2156-62.

15) Slabiak-Blaz N et al. Administration of Cyclosporine A in pregnant rats - the effect on blood pressure and on the glomerular number in their offspring. Kidney Blood Press Res. 2015; 40: 413-23.

16) Tendron-Franzin A et al. Long-term effects of in utero exposure to cyclosporin A on renal function in the rabbit. J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 2687-93.

17) Unver Dogan N et al. Investigation of developmental toxicity and teratogenicity of cyclosporine A, tacrolimus and their combinations with prednisolone. Regul Toxicol Pharmacol. 2016; 77: 213-22.

18) Najafi G et al. Protection against cyclosporine-induced reprotoxicity by Satureja khuzestanica essential oil in male rats. Int J Fertil Steril. 2016; 9: 548-57.

19) Zahra A et al. Attenuation of Cyclosporine-Induced Sperm Impairment and Embryotoxicity by Crataegus monogyna Fruit Aqueous Extract. Cell J. 2013; 15: 198-205.

20) Chung FS et al. Positron emission tomography imaging of tissue P-glycoprotein activity during pregnancy in the non-human primate. Br J Pharmacol. 2010; 159: 394-404.

21) Namavar M et al. Effect of cyclosporine on weight and crown-rump length of mice embryo. Indian J Pharmaceut Sci. 2007; 69: 582-5.

22) Barrow P.C et al. Developmental immunotoxicity investigations in the SD rat following pre- and post-natal exposure to cyclosporin. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2006; 77: 430-7.

23) Oliveira V.D et al. Mutagenic and cytotoxic effects of immunosuppressive drugs on human lymphocyte cultures. Exp Clin Transplant. 2004; 2: 273-9.

24) Mahrous K et al. Mutagenic and teratogenic effects of indomethacin and cyclosporine -A on dams and fetuses of mice. Cytologia. 2001; 66: 1-9.

25) Iwasaki M et al. Quantitative analysis of rat spermatogenic injury by immunosuppressive drugs using the method of proliferating cell nuclear antigen. Jap J Fertil Steril. 2000; 45: 101-5.

26) Baxi LV et al. Pregnancy after cardiac transplantation. Am J Obstet Gynecol. 1993; 169: 33-4. ［別添 5. (1)］

27) Burrows DA et al. Successful twin pregnancy after renal transplant maintained on cyclosporine A immunosuppression. Obstet Gynecol. 1988; 72: 459-61. ［別添 5. (2)］

28) Lowenstein BR et al. Successful pregnancy and vaginal delivery after heart transplantation. Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 589-90. ［別添 5. (3)］

29) Flechner SM et al. The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. Am J Kidney Dis. 1985; 5: 60-3. ［別添 5. (4)］

30) Westbrook RH et al. Outcomes of pregnancy following liver transplantation: The King's College Hospital experience. Liver Transplant. 2015; 21: 1153-9. ［別添 5. (7)］

31) Oliveira LG et al. Pregnancy after renal transplantation--a five-yr single-center experience. Clin Transplant. 2007; 21: 301-4. ［別添 5. (17)］

32) Coscia LA et al. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014; 28: 1174-87. ［別添 5. (6)］

33) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and

Neonatal Risk. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2017, xi-xiii, 355-7. ［別添 6. (1)］

34) 日本妊娠高血圧学会編. 妊娠高血圧症候群の診療指針 2015 Best Practice Guide. メジカルビュー社, 2015. ［別添 6. (5)］

35) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017. 日本産科婦人科学会, 2017. ［別添 6. (4)］

36) 日本腎臓学会 学術委員会 腎疾患患者の妊娠：診療の手引き改訂委員会編. 腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン 2017. 診断と治療社, 2017. ［別添 6. (6)］

37) 日本皮膚科学会膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成委員会編. 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版. 日皮会誌. 2015; 125, 2211-57. ［別添 6. (7)］

38) EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17(Suppl 4): 50-5. ［別添 6. (8)］

39) Bae YS et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol, 2012; 67: 459-77. ［別添 6. (10)］

40) Killick SB et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anemia. Br J Haematol. 2016; 172: 187-207. ［別添 6. (11)］

シクロスポリン水和物　添付文書改訂資料　別添

2018 年 5 月 24 日

1. 品目の概要

一般名	シクロスポリン
販売名	①　サンディミュン点滴静注用 250 mg ②　サンディミュン内用液 10 % ③　サンディミュンカプセル 25 mg、同カプセル 50 mg ④　ネオーラル内用液 10%、同 10 mg カプセル、同 25 mg カプセル、同 50 mg カプセル ⑤　シクロスポリンカプセル 10 mg「BMD」、同カプセル 25 mg「BMD」、同カプセル 50 mg「BMD」[1] ⑥　シクロスポリンカプセル 10 mg「トーワ」、同カプセル 25 mg「トーワ」、同カプセル 50 mg「トーワ」[1] ⑦　シクロスポリンカプセル 10 mg「日医工」、同カプセル 25 mg「日医工」、同カプセル 50 mg「日医工」[1] ⑧　シクロスポリンカプセル 10 mg「ファイザー」、同カプセル 25 mg「ファイザー」、同カプセル 50 mg「ファイザー」、同細粒 17 %「ファイザー」[1] ⑨　シクロスポリンカプセル 10 mg「TC」、同カプセル 25 mg「TC」、同カプセル 50 mg「TC」[1]
承認取得者	①②③④　ノバルティス　ファーマ株式会社 ⑤　株式会社ビオメディクス ⑥　東和薬品株式会社 ⑦　日医工株式会社 ⑧　マイラン製薬株式会社 ⑨　東洋カプセル株式会社
承認年月	①②　1985 年 11 月 ③　1990 年 6 月 ④　2000 年 3 月 ⑤～⑨　2006 年 3 月～2014 年 7 月
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、膵移植（①～⑨）、小腸移植（①、④～⑨） 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（①～⑨） 3. ベーチェット病（眼症状のある場合）（②～⑨）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）（④～⑨） 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（②～⑨） 5. 再生不良性貧血（重症）（②、③）、再生不良性貧血（④～⑨）、赤芽球癆（②～⑨）

[1] ネオーラルカプセルの後発医薬品

	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）（②～⑨） 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）（④～⑨） 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）（④～⑨）
用法・用量	① 本剤は日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液で 100 倍に希釈して点滴静注する。 (1) 腎移植、骨髄移植、心移植、肺移植、膵移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 3～5 mg/kg を投与する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 (2) 肝移植、小腸移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 4～6 mg/kg を投与する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 ②～⑨ 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、膵移植の場合 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。 ④～⑨ 4. 小腸移植の場合 通常、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。ただし、通常移植 1 日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 ②～⑨ 5. 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。 ②、③ 6. 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 1 回又は 2 回に分けて経口投与を開始し、以後 1 ヵ月毎に 1 日 1～2 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。

	④～⑨ 6. ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合 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。 ②～⑨ 7. 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。 ②、③ 8. 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。 ④～□ 8. 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、患者の状態により適宜増減する。 ②～⑨ 9. 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。 ④～⑨ 10. 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。 11. 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。
妊婦への投与	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。〕
備考	パピロックミニ点眼液 0.1 %（承認取得者　参天製薬株式会社、承認年月　2005 年 10 月、効能・効果　春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合））においては、妊婦への投与は禁忌とされておらず、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項

	に以下の記載がある。 「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット：経口）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。]」

2. 背景

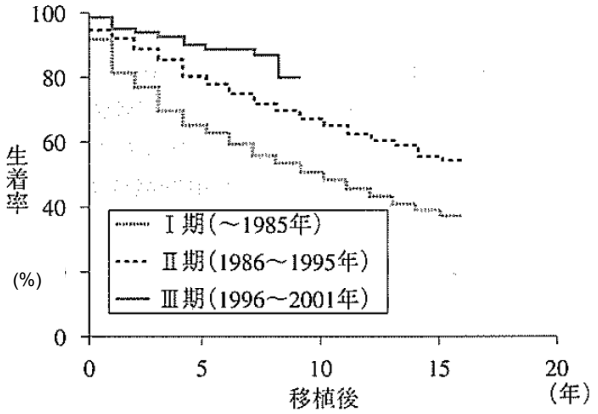
臓器移植医療

(1) 日本移植学会・日本臨床腎移植学会. 腎移植臨床登録集計報告（2016） 2015 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植. 2016; 51: 124-44.
(2) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植. 2016; 51: 145-59.
(3) 日本心臓移植研究会. 日本における心臓移植報告（2015 年度）. 移植. 2016; 51: 160-4.
(4) 日本肺および心肺移植研究会. 本邦肺移植症例登録報告-2016-. 移植. 2016; 51: 165-70.

固形臓器移植医療は、本邦では近年は年間約 1,500 件の腎移植が行われている。2015 年末までに、肝移植は 8,387 例、心移植は 266 例、肺移植は 464 例、心肺同時移植 2 例の移植症例が報告されている。

(5) 服部元史. 小児腎移植の現況. 移植. 2014; 49: 210-14.

腎移植における術後移植腎の 5 年生着率は、アザチオプリンとステロイドのみで免疫抑制されていた 1985 年まで（Ⅰ期）は 63 %であったが、シクロスポリン導入後の 1986 年からの 10 年間（Ⅱ期）では 78 %、タクロリムスが導入された 1996 年からの 6 年間（Ⅲ期）では補助治療の介入による影響もあるものの、90 %まで改善を認めている。



(6) Coscia LA et al. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014; 28: 1174-87.

北米ではすでに 1991 年から臓器移植後妊娠の登録機関としてフィラデルフィアのトーマスジェファーソン大学に NTPR（National Transplantation Pregnancy Registry）が設立され、2013 年末における登録症例数は 2,300 例を超えている。

主な臓器移植後妊娠例では、約 70～80 %が生児を得ているが、早産、低出生体重児の頻度が高いと報告されている。

(7) 剣持　敬ら. 臓器移植後妊娠・出産ガイドライン. 移植. 2014; 49: 393-401.

本邦ではこれまでに臓器移植後妊娠に関する調査において、腎移植後の妊娠・出産例が 500 例以上、肝移植後の妊娠・出産例が 30 例以上報告されている。

(8) Deshpande NA et al. Pregnancy outcomes of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl. 2012; 18: 621-9.

PubMed/MEDLINE、Embase、Web of science に 2000 年 1 月から 2011 年 1 月までに登録された、

肝移植後妊娠における妊娠転帰、産科的合併症、出産転帰が報告されている公表文献を収集し、システマティックレビューを行った。抽出した公表文献 638 件のうち、レター、臨床試験、症例報告、総説、コメント、英語以外の言語で記載された文献、非臨床研究、非肝移植患者、多臓器移植患者、悪性腫瘍、妊娠転帰が記載されていない研究、同一コホート研究を除外し、8 件が採択された。その結果、肝移植後妊娠では子癇前症（21.9 %）及び早産（39.4 %）のリスクが、2006 年の米国平均（子癇前症 3.8 %、早産 12.5 %）と比較して高く、妊娠期間（36.5 週）が短い（米国平均 38.7 週）と報告されている。

再生不良性貧血

(9) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班 再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016 年改訂

わが国の医療受給者数（有病数）は、2014 年で約 11,000 人、人口 10 万人に対する有病率は 8.7 である。罹患率の性比（女/男）は 1.16 であり、男女とも 10～20 歳代と 70～80 歳代にピークが認められ、高齢のピークの方が大きかった。

(10) Yamazaki H et al. Cyclosporine therapy for acquired aplastic anemia: predictive factors for the response and long-term prognosis. Int J Hematol. 2007; 85: 186-90.

シクロスポリンは再生不良性貧血に単独又は抗胸腺グロブリン（ATG）との併用にて使用される。シクロスポリン単独投与により、疾患の重症度によらず約 50 %の再生不良性貧血患者で寛解が得られた。

(11) Frickhofen N et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. Blood. 2003; 101: 1236-42.

再生不良性貧血患者（84 例）を対象としたランダム化比較試験において、ATG 及びメチルプレドニゾロンの併用投与群では、投与開始 4 カ月後の反応率が 41 %であるのに対し、ATG、メチルプレドニゾロン及びシクロスポリンの併用投与群では 70 %と高かった。

ネフローゼ症候群

(12) Ishikura K et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. Pediatr Nephrol. 2015; 30: 459-68.

小児期発症の頻回再発型ネフローゼ症候群の患者（46 例）を対象とした 10 年間の追跡調査では、再発を繰り返す患者又は免疫抑制薬が必要な患者が半数であった。

(13) Packham DK et al. Primary glomerulonephritis and pregnancy. QJ Med. 1989; 71: 537-53.

合併症として腎機能低下、高血圧又はネフローゼ症候群をいずれも有さない糸球体腎炎の妊婦

（胎児死亡 15 %、周産期死亡 5 %及び早産 13 %）と比較して、いずれか一つ以上合併した妊婦の妊娠転帰は、胎児死亡（43 %）、周産期死亡（30 %）及び早産（40 %）の割合が高かった。

(14) Bramham K et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. J Reumatol. 2011; 38: 1906-13.

全身性エリテマトーデス（SLE）患者の妊娠転帰について調査した結果、推定糸球体濾過量（eGFR）は安定していたが、過去に腎炎を発症した妊婦では早産の頻度が高く、子癇前症の早期の発症が認められた。

(15) Oh HJ et al. Reduced pre-pregnancy proteinuria is associated with improving postnatal maternal renal outcomes in IgA nephropathy women. Clin Nephrol. 2011; 76: 447-54.

IgA 腎症の女性患者における蛋白尿は、分娩後の母体の腎機能低下と関連している。

(16) 日本腎臓学会. 腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン. 日腎学誌. 1997; 39: 1-37.

ネフローゼ症候群において、完全寛解の場合、治療打切り後 6 カ月以内は原則として勧められないが、6 カ月を経て再発を認めない場合は、一般に妊娠は差し支えない。不完全寛解 I 型の場合、クレアチニンクリアランスが 71 mL/分以上の症例は治療打切り後 6 カ月を経ても病態が安定していれば、妊娠は差し支えない。

(17) Ostensen M et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. Arthritis Res Ther. 2006; 8: 1-19.

妊娠中に免疫抑制薬を用いない場合には、ステロイド増量を行うことになるが、妊娠中のステロイド投与量が多い場合、母体の高血圧、妊娠高血圧腎症、妊娠糖尿病、感染症、前期破水など母体合併症と関連するといわれている。

ベーチェット病

(18) ベーチェット病（指定難病 56）. 難病情報センター. http://www.nanbyou.or.jp/entry/187（難病情報センター/ベーチェット病）（参照 2018-1-29 ）

ベーチェット病は口腔粘膜のアフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚症状、眼症状の 4 つの症状を主症状とする慢性再発性の全身性炎症性疾患である。従来、男性に多いとされていたが、最近の調査では発症にはほとんど性差はないようである。発病年齢は男女とも 20～40 歳に多く、30 代前半にピークを示す。

乾癬

(19) Dennis L et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition. 2015; 19: 347
乾癬は、最も頻度の高い皮膚疾患であり、世界人口の罹患率は2%以下とされている。膿疱性乾癬は乾癬の1つの病型である。皮疹は手掌、足底に限局することもあれば、汎発化することもある。病状の広がりに関係なく、紅斑上に膿疱と鱗屑を認める。掌蹠に皮疹が限局する場合には湿疹と間違いやすい。汎発化すると、紅斑上に無菌性腹痛を伴い数日間続く発熱（39～40℃）を認め、紅皮症を発症することもある。発熱と膿疱は局所刺激、妊娠、薬物投与、感染により再発し、ステロイドの全身投与の中断は乾癬から膿疱性乾癬に進展しうる。

妊娠と薬情報センター相談事例

2005 年 10 月 1 日（開設）から～2017 年 3 月 31 日までに本剤に関する相談例は 78 例であった。妊婦の疾患の内訳は、SLE などの膠原病 43 例、乾癬などの皮膚疾患 12 例、再生不良貧血などの血液疾患 12 例、ネフローゼ症候群 9 例、その他 5 例であった（重複を含むため疾患の合計は 84 例）。

疾患名	総計
臓器移植	3
腎移植	3
膠原病	43
SLE	25
筋炎（多発性筋炎、皮膚筋炎）	7
ベーチェット病	1
強皮症	2
再発性多発軟骨炎	1
成人スチル病	5
線維筋痛症	1
大動脈炎症候群	1
血液系疾患	12
再生不良性貧血	6
赤芽球癆	3
特発性血小板減少性紫斑病	2
血栓性血小板減少性紫斑病	1
皮膚疾患	12
乾癬	6
アトピー性皮膚炎	4
掌蹠膿疱症	1
扁平苔癬・硬化性委縮性苔癬	1
その他	14
ネフローゼ症候群	9
ぶどう膜炎・強膜炎	1
眼の奥を動かす筋肉の炎症（病名不明）	1
間質性肺炎	2
肺炎	1
総計	84

3．海外添付文書における記載状況

経口剤（米国）

(1) 製品名	NEORAL® Soft Gelatin Capsules, Oral Solution
効能・効果	INDICATIONS AND USAGE Kidney, Liver, and Heart Transplantation Neoral is indicated for the prophylaxis of organ rejection in kidney, liver, and heart allogeneic transplants. Neoral has been used in combination with azathioprine and corticosteroids. Rheumatoid Arthritis Neoral is indicated for the treatment of patients with severe active, rheumatoid arthritis where the disease has not adequately responded to methotrexate. Neoral can be used in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients who do not respond adequately to methotrexate alone. Psoriasis Neoral is indicated for the treatment of adult, nonimmunocompromised patients with severe (i.e., extensive and/or disabling), recalcitrant, plaque psoriasis who have failed to respond to at least one systemic therapy (e.g., PUVA, retinoids, or methotrexate) or in patients for whom other systemic therapies are contraindicated, or cannot be tolerated. While rebound rarely occurs, most patients will experience relapse with Neoral as with other therapies upon cessation of treatment.
妊婦への投与	WARNINGS Special Excipients Alcohol (ethanol) The alcohol content (See DESCRIPTION) of Neoral should be taken into account when given to patients in whom alcohol intake should be avoided or minimized, e.g., pregnant or breastfeeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, in alcoholic patients, or pediatric patients. For an adult weighing 70 kg, the maximum daily oral dose would deliver about 1 gram of alcohol which is approximately 6% of the amount of alcohol contained in a standard drink. PRECAUTIONS General Information for Patients: Patients should be advised that any change of cyclosporine formulation should be made cautiously and only under physician supervision because it may result in the need for a change in dosage. Patients should be informed of the necessity of repeated laboratory tests while they are receiving cyclosporine. Patients should be advised of the potential risks during pregnancy and informed of the increased risk of neoplasia. Patients should also be informed of the risk of

	hypertension and renal dysfunction. Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility Cyclosporine was not mutagenic in appropriate test systems. Cyclosporine has not been found to be 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 recent study analyzing sister chromatid exchange (SCE) induction by cyclosporine using human lymphocytes in vitro gave indication of a positive effect (i.e., induction of SCE), at high concentrations in this system. In two published research studies, rabbits exposed to cyclosporine in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of cyclosporine intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had fetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Pregnancy Pregnancy Category C Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Cyclosporine gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg and rabbits up to 30 mg/kg per day orally.) Only at dose levels toxic to dams, were adverse effects seen in reproduction studies in rats. Cyclosporine has been shown to be embryo- and fetotoxic in rats and rabbits following oral administration at maternally toxic doses. Fetal toxicity was noted in rats at 0.8 and rabbits at 5.4 times the transplant doses in humans of 6.0 mg/kg, where dose corrections are based on body surface area. Cyclosporine was embryo- and fetotoxic as indicated by increased pre- and postnatal mortality and reduced fetal weight together with related skeletal retardation. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women therefore, Neoral should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus. In pregnant transplant recipients who are being treated with immunosuppressants the risk of premature birth is increased. The following data represent the reported outcomes of 116 pregnancies in women receiving cyclosporine during pregnancy, 90% of whom were transplant patients, and most of whom received cyclosporine throughout the entire gestational period. The only consistent patterns of abnormality were premature birth (gestational period of 28 to 36 weeks) and low birth weight for gestational age. Sixteen fetal losses occurred. Most of the pregnancies (85 of 100) were complicated by disorders; including, preeclampsia,

	eclampsia, premature labor, abruptio placentae, oligohydramnios, Rh incompatibility, and fetoplacental dysfunction. Pre-term delivery occurred in 47%. Seven malformations were reported in 5 viable infants and in 2 cases of fetal loss. Twenty-eight percent of the infants were small for gestational age. Neonatal complications occurred in 27%. Therefore, the risks and benefits of using Neoral during pregnancy should be carefully weighed. A limited number of observations in children exposed to cyclosporine in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. Because of the possible disruption of maternal-fetal interaction, the risk/benefit ratio of using Neoral in psoriasis patients during pregnancy should carefully be weighed with serious consideration for discontinuation of Neoral. The alcohol content of the Neoral formulations should also be taken into account in pregnant women. (See WARNINGS, Special Excipients)

経口剤、注射剤（米国）

(2) 製品名	Sandimmune® Soft Gelatin Capsules, Oral Solution, Injection
効能・効果	INDICATIONS AND USAGE Sandimmune (cyclosporine) is indicated for the prophylaxis of organ rejection in kidney, liver, and heart allogeneic transplants. It is always to be used with adrenal corticosteroids. The drug may also be used in the treatment of chronic rejection in patients previously treated with other immunosuppressive agents. Because of the risk of anaphylaxis, Sandimmune Injection (cyclosporine injection, USP) should be reserved for patients who are unable to take the soft gelatin capsules or oral solution.
妊婦への投与	WARNINGS Specific Excipients Alcohol (ethanol) The alcohol content (See DESCRIPTION) of Sandimmune should be taken into account when given to patients in whom alcohol intake should be avoided or minimized, e.g. pregnant or breastfeeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, in alcoholic patients, or pediatric patients. For an adult weighing 70 kg, the maximum daily oral dose would deliver about 1 gram of alcohol which is approximately 6% of the amount of alcohol contained in a standard drink. The daily intravenous dose would deliver approximately 15% of the amount of alcohol contained in a standard drink. Care should be taken in using Sandimmune (cyclosporine) with nephrotoxic drugs. (See PRECAUTIONS) PRECAUTIONS Information for Patients

	Patients should be advised that any change of cyclosporine formulation should be made cautiously and only under physician supervision because it may result in the need for a change in dosage. Patients should be informed of the necessity of repeated laboratory tests while they are receiving the drug. They should be given careful dosage instructions, advised of the potential risks during pregnancy, and informed of the increased risk of neoplasia. Patients using cyclosporine oral solution with its accompanying syringe for dosage measurement should be cautioned not to rinse the syringe either before or after use. Introduction of water into the product by any means will cause variation in dose. Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility Cyclosporine 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. (See Pregnancy) Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/day, pancreatic islet cell adenomas significantly exceeded the control rate in 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. Cyclosporine 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 recent study analyzing sister chromatid exchange (SCE) induction by cyclosporine using human lymphocytes in vitro gave indication of a positive effect (i.e., induction of SCE), at high concentrations in this system. In two published research studies, rabbits exposed to cyclosporine in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of cyclosporine intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had fetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. An increased incidence of malignancy is a recognized 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 in cyclosporine recipients 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 the lesions to regress. Pregnancy Pregnancy Category C Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Cyclosporine gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg and rabbits up to 30 mg/kg per day orally). Sandimmune Oral Solution (cyclosporine oral solution, USP) has been shown to be embryo- and fetotoxic in rats and rabbits when given in doses 2-5 times the human dose. At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day), Sandimmune Oral Solution (cyclosporine oral solution, USP) was embryo- and fetotoxic as indicated by increased pre- and postnatal mortality and reduced fetal weight together with related skeletal retardations. In the well-tolerated dose range (rats at up to 17 mg/kg/day and rabbits at up to 30 mg/kg/day), Sandimmune Oral Solution (cyclosporine oral solution, USP) proved to be without any embryolethal or teratogenic effects. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore, Sandimmune (cyclosporine) should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus. In pregnant transplant recipients who are being treated with immunosuppressants, the risk of premature birth is increased. The following data represent the reported outcomes of 116 pregnancies in women receiving Sandimmune (cyclosporine) during pregnancy, 90% of whom were transplant patients, and most of whom received Sandimmune (cyclosporine) throughout the entire gestational period. Since most of the patients were not prospectively identified, the results are likely to be biased toward negative outcomes. The only consistent patterns of abnormality were premature birth (gestational period of 28 to 36 weeks) and low birth weight for gestational age. It is not possible to separate the effects of Sandimmune (cyclosporine) on these pregnancies from the effects of the other immunosuppressants, the underlying maternal disorders, or other aspects of the transplantation milieu. Sixteen fetal losses occurred. Most of the pregnancies (85 of 100) were complicated by disorders; including, preeclampsia, eclampsia, premature labor, abruptio placentae, oligohydramnios, Rh incompatibility and fetoplacental dysfunction. Preterm delivery occurred in 47%. Seven malformations were reported in 5 viable infants and in 2 cases of fetal loss. Twenty-eight percent of the infants were small for gestational age. Neonatal complications occurred in 27%. In a report of 23 children followed up to 4 years, postnatal development was said to be normal. More information on cyclosporine use in pregnancy is available from Novartis Pharmaceuticals Corporation. A limited number of observations in children exposed to cyclosporine in utero are available,

	up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. The alcohol content of the Sandimmune formulations should also be taken into account in pregnant women. (See WARNINGS, Special Excipients)

経口剤（英国）

(3) 製品名　NEORAL® Soft Gelatin Capsules 10mg	
効能・効果	4.1 Therapeutic indications Transplantation indications Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). Non-transplantation indications Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Neoral can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroid-induced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Neoral is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use

	Special excipients: Ethanol Neoral contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Neoral contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Neoral in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Neoral should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Neoral formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). Fertility There is limited data on the effect of Neoral on human fertility (see section 5.3). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats.

	Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（英国）

(4) 製品名　NEORAL® Soft Gelatin Capsules 25mg	
効能・効果	4.1 Therapeutic indications <u>Transplantation indications</u> Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). <u>Non-transplantation indications</u> Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients withoutneurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Neoral can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroid-induced remission, allowing withdrawal of steroids.

	Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Neoral is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Special excipients: Ethanol</u> Neoral contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Neoral contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Neoral in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Neoral should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Neoral formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). <u>Fertility</u> There is limited data on the effect of Neoral on human fertility (see section 5.3). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day

	subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（英国）

(5) 製品名	NEORAL® Soft Gelatin Capsules 50mg
効能・効果	4.1 Therapeutic indications <u>Transplantation indications</u> Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). <u>Non-transplantation indications</u> Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular

	diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Neoral can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroid-induced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Neoral is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Special excipients: Ethanol</u> Neoral contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Neoral contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Neoral in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal.However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Neoral should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Neoral formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). <u>Fertility</u> There is limited data on the effect of Neoral on human fertility (see section 5.3). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic

	doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（英国）

(6) 製品名	NEORAL® Soft Gelatin Capsules 100mg
効能・効果	4.1 Therapeutic indications <u>Transplantation indications</u> Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). <u>Non-transplantation indications</u> Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects.

	Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Neoral can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroid-induced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Neoral is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Special excipients: Ethanol</u> Neoral contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Neoral contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Neoral in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Neoral should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Neoral formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4).

	Fertility There is limited data on the effect of Neoral on human fertility (see section 5.3). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（英国）

(7) 製品名　NEORAL® Oral Solution	
効能・効果	4.1 Therapeutic indications Transplantation indications Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD).

	Non-transplantation indications Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Neoral can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroid-induced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Neoral is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use Special excipients: Ethanol Neoral contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Neoral contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Neoral in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks).

	A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Neoral should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Neoral formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). Fertility There is limited data on the effect of Neoral on human fertility (see section 5.3). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（英国）

(8) 製品名	SANDIMMUN® Soft Gelatin Capsules 25mg
効能・効果	4.1 Therapeutic indications <u>Transplantation indications</u> Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). <u>Non-transplantation indications</u> Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Sandimmun can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroidinduced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Sandimmun is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Special excipients: Ethanol</u> Sandimmun contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic

	patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). <u>Fertility</u> There is limited data on the effect of Sandimmun human fertility (see section 5.3). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（英国）

(9) 製品名	SANDIMMUN® Soft Gelatin Capsules 50 mg
効能・効果	4.1 Therapeutic indications <u>Transplantation indications</u> Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). <u>Non-transplantation indications</u> Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Sandimmun can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroidinduced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective.

	Atopic dermatitis Sandimmun is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Special excipients: Ethanol</u> Sandimmun contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats.

	Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（英国）

(10) 製品名	SANDIMMUN® Soft Gelatin Capsules 100mg
効能・効果	4.1 Therapeutic indications <u>Transplantation indications</u> Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). <u>Non-transplantation indications</u> Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behcet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Sandimmun can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroidinduced remission, allowing withdrawal of steroids.

	Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Sandimmun is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Special excipients: Ethanol</u> Sandimmun contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal

	weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（英国）

(11) 製品名	SANDIMMUN Oral Solution
効能・効果	4.1 Therapeutic indications <u>Transplantation indications</u> Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). <u>Non-transplantation indications</u> Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects.

	Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Sandimmun can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroidinduced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Sandimmun is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Special excipients: Ethanol</u> Sandimmun contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother

	justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

注射剤（英国）

(12) 製品名　SANDIMMUN® Concentrate for Solution for Infusion 50mg/ml	
効能・効果	4.1 Therapeutic indications Transplantation indications Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD).
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use Special excipients: Ethanol Sandimmun contains around 34.4% vol. ethanol. A 100 mg dose of Sandimmun contains 556 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). Fertility There is limited data on the effect of Sandimmun on human fertility (see section 5.3). 5.3 Preclinical safety data

	Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（独国）

(13) 製品名　Sandimmun Neoral and associated names 10 mg soft capsules, 25 mg soft capsules, 50 mg soft capsules, 100 mg soft capsules	
効能・効果	4.1 Therapeutic indications <u>Transplantation indications</u> Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD).

	Non-transplantation indications Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Sandimmun Neoral can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroid-induced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Sandimmun Neoral is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use Special excipients: Ethanol Sandimmun Neoral contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun Neoral contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun Neoral in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks).

	A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun Neoral should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun Neoral formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（独国）

(14) 製品名	Sandimmun Neoral and associated names 100 mg/ml oral solution
効能・効果	4.1 Therapeutic indications <u>Transplantation indications</u> Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents.

	Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). <u>Non-transplantation indications</u> Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Sandimmun Neoral can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroid-induced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Sandimmun Neoral is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Special excipients: Ethanol</u> Sandimmun Neoral contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun Neoral contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun Neoral in pregnant women is limited. Pregnant women receiving

	immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun Neoral should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun Neoral formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（独国）

(15) 製品名	Sandimmun and associated names 25 mg soft capsules, 50mg soft capsules, 100 mg soft capsules
効能・効果	4.1 Therapeutic indications <u>Transplantation indications</u> Solid organ transplantation

	Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). <u>Non-transplantation indications</u> Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Sandimmun can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroidinduced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Sandimmun is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Special excipients: Ethanol</u> Sandimmun contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

	Pregnancy Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin *in utero* (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of *in vitro* and *in vivo* tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（独国）

(16) 製品名	Sandimmun and associated names 100 mg/ml oral solution
効能・効果	4.1 Therapeutic indications Transplantation indications Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). Non-transplantation indications Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Sandimmun can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroidinduced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Sandimmun is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.

妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use Special excipients: Ethanol Sandimmun contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

注射剤（独国）

(17) 製品名	Sandimmun and associated names 50 mg/ml concentrate for solution for infusion
効能・効果	4.1 Therapeutic indications Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD).
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Special excipients: Ethanol</u> Sandimmun contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic

	doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（仏国）

(18) 製品名　Sandimmun Neoral and associated names 10 mg soft capsules, 25 mg soft capsules, 50 mg soft capsules, 100 mg soft capsules	
効能・効果	4.1 Therapeutic indications <u>Transplantation indications</u> Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). <u>Non-transplantation indications</u> Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in

	patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Sandimmun Neoral can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroid-induced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Sandimmun Neoral is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Special excipients: Ethanol</u> Sandimmun Neoral contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun Neoral contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun Neoral in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun Neoral should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun

	Neoral formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin *in utero* (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic 20 hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of *in vitro* and *in vivo* tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（仏国）

(19) 製品名	Sandimmun Neoral and associated names 100 mg/ml oral solution
効能・効果	4.1 Therapeutic indications <u>Transplantation indications</u> Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents.

	Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). <u>Non-transplantation indications</u> Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Sandimmun Neoral can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroid-induced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Sandimmun Neoral is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Special excipients: Ethanol</u> Sandimmun Neoral contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun Neoral contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun Neoral in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and

	ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun Neoral should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun Neoral formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（仏国）

(20) 製品名　Sandimmun and associated names 25 mg soft capsules, 50mg soft capsules, 100 mg soft capsules	
効能・効果	4.1 Therapeutic indications <u>Transplantation indications</u>

	Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). <u>Non-transplantation indications</u> Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Sandimmun can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroidinduced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Sandimmun is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Special excipients: Ethanol</u> Sandimmun contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child.

	4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤（仏国）

(21) 製品名	Sandimmun and associated names 100 mg/ml oral solution
効能・効果	4.1 Therapeutic indications Transplantation indications Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). Non-transplantation indications Endogenous uveitis Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects. Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations. Nephrotic syndrome Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. Sandimmun can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroidinduced remission, allowing withdrawal of steroids. Rheumatoid arthritis Treatment of severe, active rheumatoid arthritis. Psoriasis Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective. Atopic dermatitis Sandimmun is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is

	required.
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use Special excipients: Ethanol Sandimmun contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4). 5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse

	study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

注射剤（仏国）

(22) 製品名	Sandimmun and associated names 50 mg/ml concentrate for solution for infusion
効能・効果	4.1 Therapeutic indications Transplantation indications Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. Bone marrow transplantation Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD).
妊婦への投与	4.4 Special warnings and precautions for use Special excipients: Ethanol Sandimmun contains around 12% vol. ethanol. A 500 mg dose of Sandimmun contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 15 ml beer or 5 ml wine. This may be harmful in alcoholic patients and should be taken into account in pregnant or breast-feeding women, in patients presenting with liver disease or epilepsy, or if the patients is a child. 4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Experience with Sandimmun in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). A limited number of observations in children exposed to ciclosporin in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4).

	5.3 Preclinical safety data Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats. Ciclosporin was tested in a number of in vitro and in vivo tests for genotoxicity with no evidence for a clincally relevant mutagenic potential. Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/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 8 mg/kg/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.

経口剤、注射剤（加国）

(23) 製品名　NEORAL® (solution, 100 mg/mL), NEORAL® (soft gelatin capsules, 10, 25, 50 and 100 mg), SANDIMMUNE® I.V. (50 mg/mL for injection)	
効能・効果	INDICATIONS AND CLINICAL USE <u>Solid Organ Transplantation</u> NEORAL® capsules and oral solution and SANDIMMUNE® I.V. (cyclosporine) are indicated in the prevention of graft rejection following solid organ transplantation and in the treatment of transplant rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. <u>Bone Marrow Transplantation</u> NEORAL® capsules and oral solution and SANDIMMUNE® I.V. (cyclosporine) are indicated in the prevention of graft rejection following bone marrow transplantation and the prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD). <u>Psoriasis</u> NEORAL® capsules and oral solution (cyclosporine) are indicated for the treatment of severe

	psoriasis in patients for whom conventional therapy is ineffective or inappropriate. Rheumatoid Arthritis NEORAL® capsules and oral solution (cyclosporine) are also indicated for the treatment of severe active rheumatoid arthritis in patients for whom classical slow-acting antirheumatic agents are inappropriate or ineffective. Nephrotic Syndrome NEORAL® capsules and oral solution (cyclosporine) are indicated in adults and children for steroid dependent and steroid resistant nephrotic syndrome due to glomerular diseases such as minimal change nephropathy; focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis. NEORAL® can be used to induce remissions and to maintain them. It can also be used for maintenance of steroid induced remissions, allowing withdrawal of, or reduction in the dosage of steroids.
妊婦への投与	WARNINGS AND PRECAUTIONS Special Excipients: Ethanol The ethanol content (see SUMMARY PRODUCT INFORMATION) should be taken into account when given to pregnant or breast feeding women and children, to patients with liver disease or epilepsy, and to patients with alcohol-dependence. Special Populations Women of child-bearing potential: There are no special recommendations for women of child-bearing potential. Pregnant Women: Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits (see DETAILED PHARMACOLOGY). Cyclosporine is not teratogenic in animals, but was shown to be both embryo- and feto-toxic in rats and rabbits at 2 to 5 times the human dose. To date, information has been received on 514 pregnancies with exposure to SANDIMMUNE®. In most patients, the indication for cyclosporine therapy was organ transplantation. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including cyclosporine and cyclosporine-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). Most patients who became pregnant continued cyclosporine therapy throughout pregnancy, usually in combination with other immunosuppressive drugs and further medication. Fetal loss occurred in 9.1% of the patients, which is within the range found in a normal population. In 4.9% of the patients, the pregnancy was interrupted, either for medical considerations or at the wish of the patient.

The course of pregnancy was often complicated by disorders specific to pregnancy, in particular in renal transplant patients, or by disorders relating to the underlying disease. A large proportion of the pregnancies ended in preterm delivery. Accordingly, the main problems seen in the neonates relate to prematurity, best exemplified by the short median gestation duration of 35.7 weeks in the 439 pregnancies completed, and the low median birth weight, 2291 g, of the 446 babies delivered, including 10 twins.

It appears that premature delivery and the delivery of infants small for their age occur more often in patients who have undergone a renal transplantation.

Out of 102 babies born to mothers treated with SANDIMMUNE®, five were born with malformations. It is not clear what role cyclosporine has played in the complications of pregnancy.

Males treated with cyclosporine have fathered normal children.

In pregnant transplant recipients who are being treated with immunosupressants the risks of premature births is increased.

A limited number of observations in children exposed to cyclosporine in utero is available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal.

However there are no adequate data in pregnant women and, therefore, NEORAL® or SANDIMMUNE® I.V. should not be used during pregnancy unless the expected benefit to the mother outweighs the potential risk to the foetus. The ethanol content should also be taken into account in pregnant women (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Fertility

There is a limited data on the effect of NEORAL® on human fertility. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats (see DETAILED PHARMACOLOGY).

DETAILED PHARMACOLOGY

Reproduction and fertility

Cyclosporine is not teratogenic in animals, but was shown to be both embryo- and feto-toxic in rats and rabbits at 2 to 5 times the human dose.

To date, information has been received on 514 pregnancies with exposure to SANDIMMUNE®. In most patients, the indication for cyclosporine therapy was organ transplantation.

Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including cyclosporine and cyclosporine-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks).

Most patients who became pregnant continued cyclosporine therapy throughout pregnancy, usually in combination with other immunosuppressive drugs and further medication.

Fetal loss occurred in 9.1% of the patients, which is within the range found in a normal population. In 4.9% of the patients, the pregnancy was interrupted, either for medical considerations or at the wish of the patient. The course of pregnancy was often complicated by disorders specific to pregnancy, in particular in renal transplant patients, or by disorders relating to the underlying disease. A large proportion of the pregnancies ended in preterm delivery.
Accordingly, the main problems seen in the neonates relate to prematurity, best exemplified by the short median gestation duration of 35.7 weeks in the 439 pregnancies completed, and the low median birth weight, 2291 g, of the 446 babies delivered, including 10 twins.

It appears that premature delivery and the delivery of infants small for their age occur more often in patients who have undergone a renal transplantation.

Out of 102 babies born to mothers treated with SANDIMMUNE®, five were born with malformations. It is not clear what role cyclosporine has played in the complications of pregnancy.

Males treated with cyclosporine have fathered normal children.

NEORAL® should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Teratological and Reproduction Studies:
Rats and rabbits were given cyclosporine 10-300 mg/kg/day in 2 % gelatin, on days 6 to 15 or 6 to 18 post-coitum. Dams and their fetuses were sacrificed at term and examined. In rats, prenatal mortality accompanied maternal toxicity at doses of 30 mg/kg/day and above.

In rabbits, dose levels of 100 and 300 mg/kg/day proved to be increasingly embryo- and fetotoxic. At doses which were well tolerated by the dams, cyclosporine caused neither teratogenic nor embryolethal effects in either species.

In a peri- and post-natal study in rats, 5.0 or 15.0 mg/kg/day (p.o.) given from day 15 postcoitum until day 21 postpartum caused no adverse effects. At 45 mg/kg/day, cyclosporine was toxic to the females and their offspring.

Rats of both sexes were treated orally with cyclosporine 1.5, 5.0 or 15.0 mg/kg/day, from 9 weeks (males) or 2 weeks (females) prior to mating until autopsy. In F0 males, 5.0 and 15.0 mg/kg/day caused toxic effects not seen with prolonged administration of 1.5 mg/kg/day. All but two F0 females tolerated the highest dose level.

	The reproductive performance of F0 animals were normal except for an increased perinatal mortality and a questionably impaired postnatal development of F1 pups in single litters at the 15 mg/kg/day dose level. Fertility of randomly selected F1 animals and the development of their offspring was normal. In two published research studies, rabbits exposed to cyclosporine in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of cyclosporine intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. Mutagenicity Studies Cyclosporine was not mutagenic in the following tests: Ames Test, using Salmonella typhimurium; mouse Micronucleus Test; Chromosome Analysis Test, using adult Chinese hamsters, and dominant Lethal Test in male mice.

経口剤（豪州）

(24) 製品名	NEORAL®
効能・効果	INDICATIONS Neoral is indicated: ●As an immunosuppressive agent for the prevention of graft rejection following kidney, liver and heart allogeneic transplantation. ●For induction and/or maintenance of remission in the nephrotic syndrome. Cyclosporin is not a first-line agent. Its use should be restricted to occasions when steroids and cytostatic drugs have failed, or are not tolerated, or are considered inappropriate, and when renal function is unimpaired (see PRECAUTIONS). ●For the treatment of severe, active rheumatoid arthritis in patients for whom classical slow-acting antirheumatic agents (including methotrexate) are inappropriate or ineffective. ●In patients with severe psoriasis in whom conventional therapy is ineffective or inappropriate and the disease has caused a significant interference with quality of life. Careful monitoring of all cyclosporin-treated patients is mandatory. Cyclosporin should only be used by medical practitioners who are experienced in the use of immunosuppressive therapy (see PRECAUTIONS).
妊婦への投与	PRECAUTIONS General Precautions Special Excipient: Ethanol

	Neoral oral solution and soft gelatin capsules and contain 12 % v/v ethanol and 11.8 % v/v ethanol respectively. The Neoral ethanol content should be taken into account when administered to pregnant or breast feeding women, patients presenting with liver disease or epilepsy, alcoholic patients, or children. Use in Pregnancy (Category C) Cyclosporin was shown to be embryo- and fetotoxic in rats and rabbits at doses toxic to dams (rat at 30 mg/kg per day and rabbit at 100 mg/kg per day orally). Toxicity was indicated by increased pre- and postnatal mortality and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In the well-tolerated dose range (rats up to 17 mg/kg per day and rabbits up to 30 mg/kg per day orally) cyclosporin did not demonstrate embryolethal or teratogenic effects. In two published research studies, rabbits exposed to cyclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) had reduced numbers of nephrons. These rabbits exhibited renal hypertrophy, systemic hypertension and progressive renal insufficiency when examined between 11 and 35 weeks of age in one study. The relevance of these findings for humans is unknown but cannot be dismissed. The experience with using cyclosporin in pregnancy is still limited. Although there is no evidence that cyclosporin has a direct teratogenic effect in man, the use of immunosuppressive therapy in general is associated with a higher risk of complications in the mother and the infant. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including cyclosporin and cyclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). It appears that the risk of foetal growth retardation is increased in mothers taking immunosuppressants, including cyclosporin. In addition, a few cases of congenital abnormalities, within the normal range, have been reported in association with cyclosporin use during pregnancy. No causal relationship has been established. Cyclosporin may cause immunosuppression in the infant. The long-term effects on the offspring of mothers who have been treated with cyclosporin have not been assessed. Limited observations in 34 children exposed to cyclosporin in utero are available, up to a median age of 3 years (range 6 months to 7 years). Renal function was normal in all children and blood pressure was normal in the 12 children in whom it was measured. Female transplant recipients wishing to conceive should be informed of the above mentioned risks and, like all drugs, cyclosporin should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus. In non-transplant patients, cyclosporin is not recommended in pregnancy where alternative treatments are available. The ethanol content of Neoral formulations should also be taken into account in pregnant women (see PRECAUTIONS – Special excipient: Ethanol). Males treated with cyclosporin have been reported to have fathered normal children.

経口剤、注射剤（豪州）

(25) 製品名	SANDIMMUN®
効能・効果	INDICATIONS Sandimmun is indicated: ●As an immunosuppressive agent for the prevention of graft rejection following kidney, liver and heart allogeneic transplantation. ● For induction and/or maintenance of remission in the nephrotic syndrome. Cyclosporin is not a first-line agent. Its use should be restricted to occasions when steroids and cytostatic drugs have failed, or are not tolerated, or are considered inappropriate, and when renal function is unimpaired (see PRECAUTIONS). ● For the treatment of severe, active rheumatoid arthritis in patients for whom classical slow-acting antirheumatic agents (including methotrexate) are inappropriate or ineffective. ● In patients with severe psoriasis in whom conventional therapy is ineffective or inappropriate and the disease has caused a significant interference with quality of life. ● For the treatment of severe atopic dermatitis when other treatment is ineffective or inappropriate. Careful monitoring of all cyclosporin-treated patients is mandatory. Cyclosporin should only be used by medical practitioners who are experienced in the use of immunosuppressive therapy (see PRECAUTIONS).
妊婦への投与	PRECAUTIONS General Precautions Special Excipient: Ethanol Sandimmun soft gelatin capsules, oral solution and concentrate for intravenous infusion all contain ethanol (ethyl alcohol). The concentrates for intraveneous infusion contain 34 % v/v ethanol. The soft gelatin capsules contain 12.8 % v/v ethanol, and the oral solution contains 12.6 % v/v ethanol. The Sandimmun ethanol content should be taken into account when administered to pregnant or breast feeding women, patients presenting with liver disease or epilepsy, alcoholic patients, or children. Use in Pregnancy (Category C) Cyclosporin was shown to be embryo- and fetotoxic in rats and rabbits at doses toxic to dams (rat at 30 mg/kg per day and rabbit at 100 mg/kg per day orally). Toxicity was indicated by increased pre- and postnatal mortality and reduced foetal weight together with related skeletal retardations. In the well-tolerated dose range (rats up to 17 mg/kg per day and rabbits up to 30 mg/kg per day orally) cyclosporin did not demonstrate embryolethal or teratogenic effects. In two published research studies, rabbits exposed to cyclosporin in utero (10 mg/kg/day subcutaneously) had reduced numbers of nephrons. These rabbits exhibited renal hypertrophy, systemic hypertension and progressive renal insufficiency when examined between 11 and 35 weeks of age in one study. The relevance of these findings for humans is unknown but cannot

	be dismissed. The present experience with using cyclosporin in pregnancy is still limited. Although there is no evidence that cyclosporin has a direct teratogenic effect in man, the use of immunosuppressive therapy in general is associated with a higher risk of complications in the mother and the infant. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including cyclosporin and cyclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks). It appears that the risk of foetal growth retardation is increased in mothers taking immunosuppressants, including cyclosporin. In addition, a few cases of foetal abnormalities, within the normal range, have been reported in association with cyclosporin use in pregnancy. No causal relationship has been established. Cyclosporin may cause immunosuppression in the infant. The long-term effects on the offspring of mothers who have been treated with cyclosporin have not been assessed. Limited observations in 34 children exposed to cyclosporine in utero are available, up to a median age of 3 years (range 6 months to 7 years). Renal function was normal in all children and blood pressure was normal in the 12 children in whom it was measured. Female transplant recipients wishing to conceive should be informed of the above mentioned risks and like all drugs, cyclosporin should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus. In non-transplant patients, cyclosporin is notrecommended in pregnancy where alternative treatments are available. The ethanol content of Sandimmun formulations should also be taken into account in pregnant women (see PRECAUTIONS – Special excipient: Ethanol). Males treated with cyclosporin have been reported to have fathered normal children.

4. 動物試験

(1) ラット受胎能及び一般生殖能試験	
動物種（動物数）	ラット（雄 15 匹/群、雌 30 匹/群） 雌親動物の半数：妊娠末期解剖、雌親動物の半数：自然分娩
投与期間	雄：交配前 9 週間から剖検まで 雌：交配前 2 週間から妊娠末期または離乳まで
投与量（経路）	1.5、5、15 mg/kg/day（経口投与）
結果の概要	15 mg/kg/day 投与群で難産、F1 児の周産期死亡の増加が認められた。
公表文献	Ryffel B et al. Toxicological Evaluation of Cyclosporin A. Arch Toxicol. 1983; 53: 107-41.

(2) ラット器官形成期投与試験	
動物種（動物数）	ラット（30 匹/群、100 mg/kg、300 mg/kg：10 匹/群） 母動物全例：妊娠末期解剖
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 15 日
投与量及び経路	10、17、30、100、300 mg/kg/day（経口投与）
結果の概要	300 mg/kg/day 投与群で母動物死亡（4/10 匹）、30 mg/kg/day 以上の投与群で母動物の体重増加抑制が認められた。30 mg/kg/day 投与群で着床後胚死亡率の増加（89.6%）、胎児の体重減少及び骨化遅延の増加が認められた。
公表文献	Ryffel B et al. Toxicological Evaluation of Cyclosporin A. Arch Toxicol. 1983; 53: 107-41.

(3) ラット器官形成期投与試験	
動物種（動物数）	ラット（38 匹/群）母動物の 2/3：妊娠末期解剖、母動物の 1/3：自然分娩
投与期間	妊娠 7 日から妊娠 17 日
投与量及び経路	4、10、25 mg/kg/day（経口投与）
結果の概要	25 mg/kg/day 投与群で出生率の低下、着床後胚・胎児死亡数の増加と生存胎児数の減少が認められ、生存胎児及び死亡した母動物の胎児に心室中隔欠損が認められた。10 mg/kg/day 投与群で児離乳率の低下が認められた。
公表文献	ラットを用いた経口投与による器官形成期投与試験概要. 社内資料

(4) ラット器官形成期投与試験	
動物種（動物数）	ラット（38 匹/群）母動物の 2/3：妊娠末期解剖、母動物の 1/3：自然分娩
投与期間	妊娠 7 日から妊娠 17 日
投与量及び経路	3、6、12 mg/kg/day（静脈内投与）
結果の概要	12 mg/kg/day 投与群で母動物の体重増加抑制が認められた。12 mg/kg/day 投与群で着床後胚・胎児死亡数の増加がみられ、胎児の内臓検査では 6 及び 12 mg/kg/day 投与群で心室中隔欠損が認められた。自然分娩群では周産期死亡児数の増加，出生率・離乳率の低下が認められた。12 mg/kg/day 投与群の死亡児（生後 4 日までの死亡児）に心室中隔欠損が高頻度に認められた。6 mg/kg/day 投与群で出生児の体重増加抑制が認められた。
公表文献	ラットを用いた静脈内投与による器官形成期投与試験概要. 社内資料

(5) ウサギ器官形成期投与試験	
動物種（動物数）	ウサギ（14～15 匹/群、300 mg/kg：6 匹/群）母動物全例：妊娠末期解剖
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 18 日
投与量及び経路	10、30、100、300 mg/kg/day（経口投与）
結果の概要	300 mg/kg/day 投与群で流産及び全胚死亡、100 mg/kg/day 以上の投与群で母動物の体重増加抑制、100 mg/kg/day 投与群で着床後胚死亡率の増加、胎児の体重低下、骨化遅延の増加、胎児摘出後 24 時間生存率の低下が認められた。
公表文献	Ryffel B et al. Toxicological Evaluation of Cyclosporin A. Arch Toxicol. 1983; 53: 107-41.

(6) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験	
動物種（動物数）	ラット（24 匹/群）母動物全例：自然分娩
投与期間	妊娠 15 日から分娩後 21 日
投与量及び経路	5、15、45 mg/kg/day（経口投与）
結果の概要	45 mg/kg/day 投与群で母動物の体重増加抑制、F1 児の周産期死亡の増加及び体重増加抑制が認められた。
公表文献	Ryffel B et al. Toxicological Evaluation of Cyclosporin A. Arch Toxicol. 1983; 53: 107-41.

5. 臨床使用に関する報告

シクロスポリンと妊娠に関する公表文献について、システマティックレビューを行った。検索用データベースとしてCINAHL、EMBASE、MEDLINE、Pubmed及びWeb of Scienceを用い、専門家の意見、文献レビュー、MeSH 等の統制語を考慮し、キーワードとして「Cyclosporin」、「Pregnancy」、「Maternal exposure」、「Fetus」等を用いた（検索年月日2016年10月29日）。

抽出した公表文献10,603件のうちタイトル又は抄録から①in vitro試験、②動物試験、③既報告のデータ引用のみの文献を除外し、107 件を選定した。さらに、免疫抑制薬への曝露症例を多く含む米国の移植後妊娠登録機関からの報告は追加し、詳細を検討した。

臨床使用に関する報告について、胎盤通過性に関する公表文献5件と、妊娠転帰又は児への影響に関する公表文献のうち10症例以上の症例が含まれている公表文献19件、先天奇形以外の有害事象に関する報告が含まれる公表文献5件を取り上げて記載した。

胎盤通過性

(1) Baxi LV et al. Pregnancy after cardiac transplantation. Am J Obstet Gynecol. 1993; 169: 33-4.	
概要	心移植後妊婦 1 例に関する報告である。 患者はシクロスポリン 450 mg/day、プレドニゾン（本邦未承認）10 mg/day 及びアザチオプリン 100 mg/day による免疫抑制療法を受けていた。シクロスポリンの母体血中濃度は 114 ng/mL、臍帯血中濃度は 34 ng/mL であった。

(2) Burrows DA et al. Successful twin pregnancy after renal transplant maintained on cyclosporine A immunosuppression. Obstet Gynecol. 1998; 72: 459-61.	
概要	腎移植後妊婦 1 例に関する報告（双胎妊娠）である。 患者はシクロスポリン 260 mg/day 及びメチルプレドニゾロン 8 mg/day を投与されていた。分娩 20 分後の臍帯血中のシクロスポリン濃度は 146 ng/mL 及び 240 ng/mL であり、それぞれ母体血中濃度の 34 %及び 57 %であった。

(3) Lowenstein BR et al. Successful pregnancy and vaginal delivery after heart transplantation. Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 589-90.	
概要	心移植後妊婦 1 例に関する報告である。 患者はシクロスポリン 40 mg/day 及びプレドニゾン（本邦未承認）16 mg/day を投与されていた。臍帯血中シクロスポリン濃度は母体血中濃度の 40 %であり、児の血中シクロスポリン濃度は生後 9 日目に検出限界以下となった。

(4) Flechner SM et al. The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. Am J Kidney Dis. 1985; 5: 60-3.	
概要	腎移植後妊婦 1 例に関する報告である。 シクロスポリン 325 mg を分娩 20 時間前に経口投与したとき、シクロスポリン濃度は、母体末梢血中 155 ng/mL（投与 22 時間後）、新生児末梢血中 14 ng/mL（投与 48 時間後）、羊水中 234 ng/mL（投与 8 時間後）、臍帯血中 57 ng/mL（投与 20 時間後）、胎盤組織中 385 ng/mL（投与 20 時間後）であり、生後 1 週間の新生児末梢血中では検出限界以下であった。

(5) Fiocchi R et al. First report of a successful pregnancy in an everolimus-treated heart-transplanted patient: Neonatal disappearance of immunosuppressive drugs. Am J Transplant. 2016; 16: 1319-22.	
概要	心移植後妊婦 1 例に関する報告である。 患者は、シクロスポリン 1.4～1.5 mg/day 及びエベロリムス 1～2 mg/day を投与されていた。分娩時における母体及び新生児の血中シクロスポリン濃度は、それぞれ 30.5 ng/mL 及び 12 ng/mL であった。その後、新生児の血中

	シクロスポリン濃度は出生 48 時間後に検出限界以下になった。

妊娠転帰又は児への影響

(6) Coscia LA et al. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014; 28: 1174-87.

対象疾患	腎移植、肝移植、膵腎移植、心移植
評価例数	腎移植 : 478 例 819 妊娠、肝移植 : 93 例 176 妊娠、膵腎移植 : 29 例 46 妊娠、心移植 : 42 例 72 妊娠
概要	1991 年に北米に設立された移植後妊娠登録機関 NTPR（National Transplantation Pregnancy Registry）からの報告である。 2013 年 12 月 31 日までの集計では全臓器移植併せて 1348 レシピエントの 2,368 妊娠、2,453 児（多胎含む）が登録されている。シクロスポリンをベースとした治療を受けた症例における主な臓器移植毎の妊娠、出生児の転帰は以下のとおりであった。（シクロスポリンをベースとした治療には**アザチオプリン、ミコフェノール酸製剤又はプレドニゾン**（本邦**未承認**）**が含まれている可能性がある。**）

	腎 移植後	肝 移植後	膵腎 移植後	心 移植後
人数/妊娠数	478/819	93/176	29/46	42/72
高血圧（妊娠中）	61 %	37 %	87 %	43 %
糖尿病（妊娠中）	9 %	1 %	2 %	6 %
感染症	21 %	30 %	58 %	11 %
妊娠高血圧腎症	30 %	25 %	26 %	15 %
妊娠転帰	849	179	48	73
生産児数	641	138	36	47
生産児	75.5 %	77.1 %	75 %	64 %
自然流産	16 %	14.5 %	17 %	26 %
子宮外妊娠	0.6 %	0.6 %	2 %	1 %
死産	2.4 %	1.7 %	0	1 %
治療的流産	5.5 %	6.1 %	6 %	7 %
早産 （妊娠 37 週未満）	53 %	36 %	75 %	36 %
低出生体重児（2,500 g 未満）	45 %	30 %	67 %	43 %
先天奇形	3.2 %	4.3 %	-	-
ミコフェノール酸の曝露	4 %	1 %	0 %	10 %

(7) Westbrook RH et al. Outcomes of pregnancy following liver transplantation: The King's College

Hospital experience. Liver Transplant. 2015; 21: 1153-9.	
対象疾患	肝移植
評価例数	34 例 34 妊娠
概要	英国の単一施設における 1988 年から 2011 年までの肝移植後妊婦 79 例 117 妊娠に関する報告である。 117 妊娠のうち、シクロスポリンを投与されていた妊婦 34 例の母体合併症として高血圧 4 例（12 %）、妊娠高血圧腎症 5 例（15 %）、子癇発作 1 例（3 %）、妊娠糖尿病 1 例（3 %）、細菌性敗血症 1 例（3 %）、ウイルス感染 2 例（6 %）、急性細胞性拒絶反応 8 例（24 %）が認められた。34 例の妊娠転帰の内訳は、生産 28 例（82 %）、流産 5 例（15 %）、中絶 1 例（13 %）であった。出生児 28 例については、妊娠 37 週未満の早産 10 例（36 %）、低出生／極低出生体重児 10 例（36 %）、集中治療室への入院治療を要した児が 3 例（11 %）であった。全出生児で先天奇形は認められなかった。

(8) Mohamed-Ahmed O et al. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: A UK national cohort study. PLoS ONE. 2014; 9: e89151.	
対象疾患	肝移植、心肺移植
評価例数	17 妊娠
概要	英国の The UK Obstetric Surveillance System（UKOSS）を用いて、2007 年 1 月から 2012 年 1 月に同定された、肝移植後又は心肺移植後妊婦 70 例 76 妊娠（妊娠前又は妊娠中にシクロスポリンを投与されていたのは 17 妊娠）に関する報告である。 胎児転帰 77 例（多胎含む）のうち、生産 70 例（91 %）、中絶 1 例（1 %）、第 1 三半期又は第 2 三半期の流産 4 例（5 %）、死産 2 例（3 %）であり、いずれの出生児にも先天奇形は認められなかった。妊娠前又は妊娠中にシクロスポリンを投与された妊娠は 17 例で、出生児は 18 例だった。

(9) Guella A et al. Pregnancy in Saudi kidney transplant recipients: A local experience. Transplant International. 2013; 26(Suppl 2): 287.	
対象疾患	腎移植
評価例数	15 例 33 妊娠
概要	サウジアラビアの単一施設における 1992 年から 2008 年までの腎移植後妊婦 15 例 33 妊娠に関する報告である。 いずれの症例もシクロスポリン、アザチオプリン及びプレドニゾロンを投与されていた（投与量の記載なし）。33 妊娠のうち、流産 10 妊娠、死産 2 妊娠であったが、双胎 1 組を含む 21 妊娠は生産だった。出生児のうち 6 例が低出生体重児であり、15 例が正常であった。また、母体では高血圧が 5

	例、妊娠高血圧腎症が 2 例で認められた。

(10) Sabagh TO et al. Outcome of pregnancy in venal transplant recipients taking cyclosporin A. J Obstet Gynaecol. 1995; 15: 226-9.	
対象疾患	腎移植
評価例数	33 例 52 妊娠
概要	サウジアラビアの単一施設における 1984 年から 1994 年までの腎移植後妊婦 33 例 52 妊娠に関する報告である。 全例でシクロスポリン及びステロイドが投与されていた。52 妊娠のうち、生産 44 例（双胎 1 例）、死産 2 例、流産 5 例（妊娠中期）、人工妊娠中絶 2 例（medical indications）で、生産児において先天奇形は認められなかった。**多くの**母体合併症として、早産、高血圧が認められた。出生児のうち 12 例の体重は Saudi growth chart で 10 パーセンタイル未満であった。

(11) El Houssni S et al. Pregnancy after renal transplantation: Effects on mother, child, and renal graft function. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2016; 27: 227-32.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	12 例 21 妊娠
概要	モロッコの単一施設における 1998 年から 2012 年までの腎移植後妊婦 12 例 21 妊娠に関する報告である。 全例でシクロスポリン及びステロイドが投与されており、3 例（14.3 %）がミコフェノール酸　モフェチル、15 例（71.4 %）がアザチオプリンを併用していた。21 妊娠の転帰は、人工妊娠中絶 2 件、自然流産 1 件、早産 4 件、満期産 14 件であった。早産 2 件で子宮内胎児死亡、満期産 1 件で児のけいれんが認められたが、先天奇形は認められなかった。母体合併症として、貧血が全例、たんぱく尿は 20 %、尿路感染症は 33.3 %、高血圧腎症は 5 %に認められた。

(12) Debska-Slizien A et al. Pregnancy after kidney transplantation: a single-center experience and review of the literature. Transplant Proc. 2014; 46: 2668-72.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	14 妊娠
概要	ポーランドの単一施設における 1980 年から 2012 年までの腎移植後妊婦 17 例 22 妊娠に関する報告（うち、シクロスポリン投与例は 14 妊娠）である。22 妊娠の転帰は、生産 17 例（重篤な先奇形常 2 例）、流産 2 例、中絶 1 例、死産 2 例（いずれも妊娠が判明するまでミコフェノール酸　モフェチルを

	投与）であった。先天奇形が認められた 2 例のうち、心奇形と腎奇形が認められた 1 例は、シクロスポリン、プレドニゾン（本邦未承認）及びアザチオプリンが投与されており、妊娠 26 週で出産したが、児は出生後すぐに死亡した。脳性麻痺がみられた 1 例は、タクロリムス、プレドニゾン（本邦未承認)、アザチオプリンが投与されており、受胎 2 ヶ月前にミコフェノール酸　モフェチルの投与が中止されていた。

(13) Alvaro E et al. Pregnancy and orthotopic liver transplantation. Transplant Proc. 2013; 45:1966-8.	
対象疾患	肝移植後
評価例数	全体で 18 例 30 妊娠含まれ、シクロスポリン曝露は 30 妊娠のうちの 25%
概要	スペインの単一施設において 1986 年から 2011 年までに肝移植を施行し、その後妊娠した 18 例 30 妊娠に関する報告（うち、シクロスポリン投与妊娠は 25 %）である。 30 妊娠の転帰は、生産 20 例、流産 8 例、胎児死亡 2 例であり、出生児に明らかな先天奇形は認められなかった。

(14) Rocha A et al. Pregnancy after kidney transplantation: graft, mother, and newborn complications. Transplant Proc. 2013; 45: 1088-91.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	全体で 24 妊娠含まれ、シクロスポリン曝露はそのうち 75%
概要	ポルトガルの単一施設における 1983 年から 2009 年までの腎移植後妊婦 24 例（うち、シクロスポリン投与例は 75 %）に関する報告である。 妊婦 24 例から 25 児が出生した。児の合併症として胎児発育不全が 8 例、早産が 13 例、児の先天性酵素欠損症が 1 例認められた。

(15) Perales-Puchalt A et al. Pregnancy outcomes after kidney transplantation-immunosuppressive therapy comparison. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012; 25: 1363-6.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	11 例
概要	スペインの単一施設における 1995 年から 2009 年までの腎移植後妊婦 23 例 29 妊娠に関する報告（うち、シクロスポリン投与例は 11 妊娠）である。 29 例の妊娠転帰は、生産 26 例、流産 1 例、胎児死亡 2 例であった。プレドニゾロンとミコフェノール酸　モフェチルを投与された 1 例で、児に口蓋裂が認められた。

(16) Ghafari A et al. Pregnancy after renal transplantation: ten-year single-center experience. Transplant

Proc. 2008; 40: 251-2.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	53 例 61 妊娠
概要	イランの単一施設における 1997 年から 2007 年までの腎移植後妊婦 53 例 61 妊娠に関する報告である。 全例でシクロスポリンが投与されていた。出生児のうち、1 例で内反足、1 例で顔面の巨大血管腫が認められた。

(17) Oliveira LG et al. Pregnancy after renal transplantation--a five-yr single-center experience. Clin Transplant. 2007; 21: 301-4.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	33 例 33 妊娠
概要	ブラジルの単一施設における 2001 年から 2005 年までの腎移植後妊婦 52 例 52 妊娠に関する報告（うち、シクロスポリン投与例は 33 妊娠）である。 妊婦 52 例のうち、母体合併症は慢性高血圧 33 例（63.5 %）、貧血 31 例（59.6 %）、尿路感染 22 例（42.3 %）、糖尿病 4 例（7.7 %）、子癇前症 16 例（30.7 %）、腎機能障害 23 例（44.2 %）移植片喪失 1 例（1.9 %）、早期破水 4 例（7.7 %）、早産 20 例（38.4 %）、発育遅延 16 例（29.6 %）であった。超早産のため 1 例が死亡したが、全例で先天奇形は認められなかった。

(18) Naqvi R et al. Outcome of pregnancy in renal allograft recipients: SIUT experience. Transplant Proc. 2006; 38: 2001-2.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	29 例
概要	パキスタンの単一施設における 1985 年から 2005 年までの腎移植後妊婦 31 例 47 妊娠に関する報告（うち、シクロスポリン投与例は 29 例）である。 妊婦 31 例の治療の内訳は、シクロスポリン、アザチオプリン及びプレドニゾロン 24 例、シクロスポリン及びプレドニゾロン 5 例、アザチオプリン及びプレドニゾロン 2 例であった。47 妊娠の転帰は、生産 36 例、流産 7 例、死産 2 例、中絶 2 例であった。全例で先天奇形は認められなかった。妊娠 47 **例の**うち 12.7 %は早産であった。

(19) Gutierrez MJ et al. Pregnancy in renal transplant recipients. Transplant Proc. 2005; 37: 3721-2.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	20 妊娠
概要	スペインの単一施設における 1976 年から 2004 年までの腎移植後妊婦 35 例

	43 妊娠に関する報告（うち、シクロスポリン投与例は 20 妊娠）である。 43 妊娠の内訳は、自然流産が 9 例、人工妊娠中絶 10 例であった。生産に至ったのが 24 例（65.7 %）であり、出生児のうち早産が 8 例（双子を 1 組含むため 9 例の児）（29.1 %）であった。出生児に先天異常は認めなかった。

(20) Ghanem ME et al. Pregnancy outcome after renal allograft transplantation: 15 years experience. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005; 121: 178-81.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	54 妊娠
概要	エジプトの単一施設における 1984 年から 1999 年までの腎移植後妊婦 41 例 67 妊娠に関する報告（うちシクロスポリン投与例は 54 妊娠）である。 67 妊娠の妊娠転帰は経膣分娩 25 例（48.1 %）、帝王切開 27 例（51.9 %）、流産 13 例（19.4 %）、中絶 2 例（2.98 %）であった。シクロスポリン投与例 54 妊娠のうち出生児 3 例に先天奇形が認められた（鼠径ヘルニア 2 例、筋緊張低下 1 例）。

(21) Moon JI et al. Pregnancy in renal transplant patients. Transplant Proc. 2000; 32: 1869-70.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	36 例 48 妊娠
概要	**アメリカ**の単一施設における 1998 年までの腎移植後妊婦 36 例 48 妊娠に関する報告である。 全例でシクロスポリンが投与されていた。25 例 26 妊娠が出産、19 例 22 妊娠が流産であった。出産した 25 例 26 妊娠において、妊娠 37 週未満の早産は 12 例（46.2 %）であり、児の低出生体重は妊娠前の高血圧に関連していた。出生児には、内反足、口蓋裂、鼠径ヘルニアが各 1 例認められた。

(22) Barrou BM et al. Pregnancy after pancreas transplantation in the cyclosporine era: report from the International Pancreas Transplant Registry. Transplantation. 1998; 65: 524-7.	
対象疾患	膵臓移植後
評価例数	17 例 19 妊娠
概要	国際膵臓移植レジストリー（International Pancreas Transplant Registry : IPTR）に 1996 年までに登録された 1 型糖尿病（IDDM）膵移植後妊婦 17 例 19 妊娠に関する報告である。 妊婦 17 例における治療の内訳は、プレドニゾン（本邦未承認）、シクロスポリン及びアザチオプリン 12 例、シクロスポリン及びアザチオプリン 1 例、シクロスポリン及びプレドニゾン（本邦未承認）3 例、シクロスポリン単独

	1 例であった。平均在胎週数は 35.2 週、平均出生児体重は 2,150 g であった。**生産** 19 例のうち先天奇形は 2 例（両側白内障、両大動脈弓がそれぞれ各 1 例）認められ、1 例が 3 歳で IDDM を発症した。

(23) Haugen G et al. Pregnancy outcome in renal allograft recipients in Norway. The importance of immunosuppressive drug regimen and health status before pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 1994; 73: 541-6.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	18 例
概要	ノルウェーの単一施設において 1973 年から 1991 年までに腎同種移植後妊婦 37 例 54 妊娠に関する報告である。 **54 妊娠のうち正期産 31 例（31 例の児）、早産 12 例（双胎 1 例を含むため 13 例の児）、自然流産 4 例、人工流産 7 例であり、先天奇形は認められなかった。精神的理由で人工妊娠中絶して 1 例を除外した 53 例で解析すると、移植後 2 年未満の妊娠は、流産の増加と関連し、早産も増加する傾向が認められた。** 53 例のうち、シクロスポリンは 18 例で投与されていた。シクロスポリン及びプレドニゾロンが投与されていた 10 例では、正期産 1 例、早産 5 例、人工流産 2 例、自然流産 2 例であった。シクロスポリン、プレドニゾロン及びアザチオプリンが投与されていた 8 例では正期産 3 例、早産 2 例、人工流産 1 例、自然流産 2 例であった。

(24) Wagoner LE et al. Immunosuppressive therapy, management, and outcome of heart transplant recipients during pregnancy. J Heart Lung Transplant. 1993; 12: 993-9, discussion 1000. [Erratum appears in J Heart Lung Transplant. 1994; 13: 342]	
対象疾患	心臓移植後、心肺移植後
評価例数	23 例（妊娠数不明）
概要	**世界中で心臓移植を行っている 194 施設に質問票を送り、回答のあった 92 施設の報告であり、**心臓移植後妊婦 28 例 29 妊娠、及び心肺移植後妊婦 3 例 3 妊娠の合計 32 妊娠に関する報告である。 32 妊娠のうち自然流産は 2 妊娠、人工流産は 3 妊娠に認められ、27 妊娠が生産であった（双胎が 2 組含まれるため、生産児は 29 例）。母体合併症は高血圧が 44 %、早産が 30 %、子癇前症が 22 %に認められた。生産に至った 27 妊娠のうち、シクロスポリンは 23 妊娠で投与された。治療の内訳はシクロスポリン、アザチオプリン及びステロイド 16 妊娠、シクロスポリン及びステロイド 3 妊娠、シクロスポリン及びアザチオプリン 3 妊娠、シクロスポリン単独 1 妊娠であった。出生した 29 児全例で先天奇形は認められ

	なかった。3.4±0.4 歳まで児をフォローしたとき、健康状態は良好であった。

先天奇形以外の有害事象

(25) Stanley CW et al. Developmental well-being in offspring of women receiving cyclosporine post-renal transplant. Transplant Proc. 1999; 31: 241-2.	
観察項目	出生後の発達
概要	移植後妊娠登録機関 NTPR（National Transplantation Pregnancy Registry）に登録されている、1 回以上の生産の経験がある、妊娠中にシクロスポリンを投与された 133 例（生産児 175 例）に関する報告である。 生産児 175 例のうち、29 例（16 %）に発達遅滞が認められたが、重要な影響が認められたのは先天奇形 3 例（1.7 %）であった。

(26) Wu A et al. Outcome of 22 successful pregnancies after liver transplantation. Clin Transplant.1998; 12: 454-64.	
観察項目	出生後の発達
概要	**ドイツ**の単一施設における 1983 年から 1994 年までの肝移植後、1988 年から 1996 年までに妊娠した妊婦 16 例 22 妊娠（生産児 23 例）の転帰に関する報告である。 平均在胎週数は 38.1 週、出生時体重は 2,876 g であり、全例で先天奇形や感染徴候は認められなかった 1～99 カ月まで児をフォローしたとき、成長及び発達に異常は認められなかった。生産児のうち 19 例でシクロスポリンが投与されていた。

(27) Nulman I et al. Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant. Paediatr Drugs. 2010; 12: 113-22.	
観察項目	出生後の発達
概要	**カナダ**における 1987 年から 2000 年までの腎移植後妊婦 26 例 39 妊娠に関する報告である。 シクロスポリン曝露妊婦から出生した児 39 例と催奇形物質非曝露女性から出生した児 38 例を比較した結果、神経系発達に有意差は認められなかった（児の年齢は 3 歳 7 カ月から 15 歳 9 カ月）。

(28) Kozlowska-Boszko B et al. Pregnancy following kidney transplantation: risk for offsprings. Transplant Proc. 1997; 29: 262-5.	
観察項目	出生後の免疫能

概要	**ポーランド**の単一施設における妊婦 13 例に関する報告である。 妊婦 13 例のうち 12 例はシクロスポリン、プレドニゾン（本邦未承認）及びアザチオプリンを併用投与されていた。平均在胎週数 35.1 週、出生時体重 2,567 g であった。臍帯血リンパ球中の CD4 陽性 T 細胞の割合については、13 例のうち 11 例で低値であった。生後第 30 日で再度測定できた 6 例のうち 5 例では上昇したものの、正常化した症例は 2 例であった。1 例ではさらに低下していたが、感染徴候は認められなかった。臍帯血 CD8 陽性 T 細胞の割合については、13 例のうち 7 例で低値であった。生後第 30 日時点で再度測定できた 5 例のうち 4 例で出生時よりも上昇が認められたが、正常値には至らなかった。臍帯血リンパ球中の CD4 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞の割合が低かった 1 例は、生後第 8 日敗血症で死亡した。

(29) Giudice PL et al. Renal function of children exposed to cyclosporin in utero. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15: 1575-9.	
観察項目	出生後の腎機能
概要	**フランス**の単一施設における妊婦 12 例 13 妊娠（生産児 14 例）における児の腎機能に関する報告である。 12 例全例で全妊娠期間にシクロスポリンを投与されていた。出生児 14 例全例で成長発達は正常であった。平均 2.6 歳（年齢範囲 1.02～6.93 歳）での児のイヌリンクリアランスによる GFR（glomerular filtration rate）推定、パラアミノ馬尿酸での RPF（renal plasma flow）、FF（filtration fraction）（GFR/RPF）、微量アルブミン量等の腎機能に異常は認められなかった。

6. 国内外の成書及びガイドライン

成書

(1) Drugs in Pregnancy and Lactation （11th Edition.2017）

≪Pregnancy Recommendation≫

評価：Limited Human Data—Animal Data Suggest Low Risk

評価基準の定義（NO (Limited) Human Data—Animal Data Suggest Low Risk）：

Either there is no human pregnancy experience or the few pregnancy exposures have not been associated with developmental toxicity (growth restriction, structural anomalies, functional/behavioral deficits, or death). The drug does not cause developmental toxicity (at doses that did not cause maternal toxicity) in all animal species studied at doses ≤10 times the human dose based on body surface area (BSA) or AUC

Pregnancy Summary

Based on relatively small numbers, the use of cyclosporine during pregnancy apparently does not pose a major risk to the fetus. Cyclosporine is not an animal teratogen (1, 2), and the limited experience in women indicates that it is unlikely to be a human teratogen. No pattern of defects has emerged in the few newborns with anomalies. Skeletal defects, other than the single case of osseous malformation, have not been observed. When used as an immunosuppressant, the disease process itself makes these pregnancies high risk and subject to numerous potential problems, of which the most common is growth restriction. This latter problem is probably related to the mother's disease rather than to her drug therapy, but a contribution from cyclosporine and corticosteroids cannot be excluded. Long-term follow-up studies are warranted, however, to detect latent effects, including those in subsequent generations. If cyclosporine is used in pregnancy for the treatment of rheumatoid arthritis or psoriasis, healthcare professionals are encouraged to call the toll-free number (877-311-8972) for information about patient enrollment in the OTIS Rheumatoid Arthritis study.

1. Product information. Neoral, Sandimmune. Novartis Pharmaceuticals, 2015.
2. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, O'Grady JG, Heneghan MA. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. Liver Transpl 2006;12:1138–43.

データベース

(2) Reprotox®※（**最終確認日** 2017.5.22）

Quick take:

Experimental animal studies do not predict an increase in congenital anomalies after pregnancy exposure to cyclosporines. A limited number of human case reports are also reassuring. Nephrotoxicity, a drug side-effect in adults, was identified in experimental animal offspring exposed prenatally to cyclosporines. An observational, prospective pregnancy registry has been established to collect outcome information.

※The Reproductive Toxicology Center より提供されているデータベース
（http://www.reprotox.org/Default.aspx）

(3) TERIS※※（**最終確認日** 2017.5.22）

Magnitude of teratogenic risk to child born after exposure during gestation
UNDETERMINED
Quality and quantity of data on which risk estimate is based
LIMITED
Comments
1) Women who are treated with cyclosporine during pregnancy have serious medical problems and often are treated with other medications concomitantly. It is impossible to separate the effects of cyclosporine from the effects of other medications and maternal illness in available human studies of cyclosporine teratogenicity.
2) Fetal growth retardation and prematurity are frequently observed in children born to women treated with cyclosporine during pregnancy.

※※ワシントン大学より提供されているデータベース（http://depts.washington.edu/terisdb/index.html）

国内ガイドライン（産婦人科領域）

(4) 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会（編集）　産婦人科診療ガイドライン　産科編 2017

CQ104-2　添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であってもインフォームドコンセントを得た上で投与される代表的医薬品は？
臓器移植後と他の医薬品では治療効果が不十分な自己免疫疾患およびその類縁疾患に対する医薬品としてアザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス水和物が記載されている。

国内ガイドライン（臓器移植後）

(5) 日本妊娠高血圧学会（編集）　妊娠高血圧症候群の診療指針 2015

Ⅵ 腎疾患合併妊娠　CQ9 腎移植患者の妊娠と管理は？
４．免疫抑制薬の血中濃度を治療域に維持する。（グレードＢ：タイプⅡ、Ⅲ又はⅣのエビデンスがあり、調査結果は概して一貫している）
（解説抜粋）
・Cyclosporin や Tacrolimus は治療域であること。
・Cyclosporin や Tacrolimus のような免疫抑制薬は、わが国では妊婦禁忌となっているが、腎移植後のように特定の病態であり、他に有効な拒絶反応を防ぐ方策はない。妊娠継続の場合には、同薬の継続はやむをえない。
・患者・家族にも妊娠時における免疫抑制薬に関する説明と同意は不可欠といえる。

国内ガイドライン（腎疾患）

(6) 日本腎臓学会 学術委員会 腎疾患患者の妊娠：診療の手引き改訂委員会（編集）
腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン 2017

□ 妊娠中に使用できる薬物
CQ2　妊娠中に使用できる免疫抑制薬はどれか？

ステートメント
・病状に応じて、副腎皮質ホルモン、シクロスポリン、タクロリムスは使用可能である。（グレード 2B：エビデンスの強さは「効果の推定値に中程度の確信がある」、推奨の強さは「弱く推奨する（提案する）」）

国内ガイドライン（皮膚疾患）

(7) 日本皮膚科学会膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成委員会（編集）
膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版

CQ4-3　シクロスポリンは膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例に有効か？
推奨度：C1（行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない）
推奨文：膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例（疱疹状膿痂疹）は症例も少なく、胎児に対する薬剤の影響に配慮すれば、使用すべき薬剤ではない 。しかし、腎移植患者では多数の妊娠使用例も報告されており、他の治療法がない場合には妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）の第一選択になり得る薬剤である。
CQ20　シクロスポリンは妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？
推奨度：D（添付書・ネオーラルガイドラインの記載）（行わないよう勧められる）、C1（委員会評価）（行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない）
推奨文：本邦のガイドライン（シクロスポリン、MEPC による乾癬治療のガイドライン 2004 年度版）や薬剤添付文書に従えばシクロスポリンは妊婦・授乳婦に対して「禁忌」である。しかし、全身性炎症反応によって母体と胎児の生命を脅かす本症では、全身性副腎皮質ステロイド療法が十分に奏効しない場合があり、シクロスポリン投与を選択せざるを得ないことがある。シクロスポリン使用にあたっては、十分な説明の上、本人の同意を得る必要がある。

海外ガイドライン（臓器移植後）

(8) EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guideline for renal transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient: IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17(Suppl 4): 50-5.

Table IV.8. Criteria for considering pregnancy in renal transplant recipients
1. Good general health for about 2 years after transplantation
2. Good stable allograft function [serum creatinine < 177μmol/l (2 mg/dL). preferably < 133 μmol/L (< 1.5 g/dL)]
3. No recent episodes of acute rejection and no evidence of ongoing rejection
4. Normal blood pressure of minimal anti-hypertensive regimen (only one drug)
5. Absence of or minimal proteinuria (< 0.50 g/day)
6. Normal allograft ultrasound (absence of pelvicalyceal distension)
7. Recommended immunosuppression:
Prednisone < 15 mg/day
Azathioprine ≤ 2 mg/kg/day
Cyclosporine or tacrolimus at therapeutic levels

MMF and sirolimus are contra-indicated
MMF and sirolimus should be stopped 6 weeks before conception is attempted

(9) Mckay DB et al. Reproduction and transplantation: report on the AST consensus conference on reproductive issues and transplantation. Am J Tranplant. 2005; 5: 1592-9.

Table 1: Consensus Summary

Obstetrical management: :

- Immunosuppression must be maintained during pregnancy to avoid rejection

What are the risks to the baby of a female transplant recipient?

The US registry date have failed to demonstrate any pattern of congenital anomalies associated with the use of calcineurin inhibitors, azathioprine or steroids. While this is encouraging one must be aware that registry numbers are still too small to permit firm conclusions regarding the use of these therapies, especially, several newer immunosuppressive agents such as TOR inhibitors, therapeutic antibodies, or antimetabolites such as mycophenolate mofetil.

海外ガイドライン（皮膚疾患）

(10) Bae YS et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol. 2012; 67: 459-77.

Fig 1. Pregnancy treatment algorithm.

First line: Moisturizers, Topical Corticosteroids (preferably low to mid potency)

Second line: Narrowband UVB or Broadband UVB

Third line: TNF inhibitors (adalimumab, etanercept, infliximab), Cyclosporine, Systemic steroids in impetigo herpetiformis

海外ガイドライン（血液疾患）

(11) Killick SB et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anemia. Br J Haematol. 2016; 172: 187-207.

Management of AA in pregnancy

Key recommendations for management of AA in pregnancy

・Supportive care remains the mainstay of treatment of AA in pregnancy, aiming to maintain the platelet count above 2×10^9/l with platelet transfusions. Grade 1C

・CSA is safe in pregnancy if needed. Grade 2C

GRADE

The BSH Guidelines Committee uses the GRADE nomenclature for evaluating levels of evidence and assessing the strength of recommendations in all Guidance. Details are available at: http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm

Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	**Randomized trial = high (A)** **Observational study = low (C)** **Any other evidence = very low (D)**
Decrease* grade if	• Serious or very serious limitation to study quality • Important inconsistency • Some or major uncertainty about directness • Imprecise or sparse data • High probability of reporting bias *Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels
Increase grade if	• Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

In general:
(A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
(B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
(C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
(D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain

Strength of Recommendation
Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens.

Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, "offer” and “should” are appropriate.

Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations.

Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.

海外ガイドライン（自己免疫疾患）

(12) Götestam Skorpen C et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 795-810.
The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy and during pregnancy and lactation Points to consider for use of antirheumatic drugs in pregnancy

1. Conventional synthetic DMARDs proven compatible with pregnancy are hydroxychloroquine, chloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporin, tacrolimus and colchicine. They should be continued in pregnancy for maintenance of remission or treatment of a disease flare.

Characteristics of studies and outcome of pregnancy exposure related to medications used to treat rheumatic diseases, Systematic literature review-period 2008–2015

Ciclosporin Strength of evidence according to GRADE Oxford : 2a (Category II evidence from at least one controlled study without randomisation)

7. 国内副作用報告の集積状況

本薬を含有する経口剤及び注射剤に関して、2004 年 4 月 1 日から 2017 年 10 月 31 日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告された国内副作用報告の集積状況は以下のとおりであった。

妊娠中にシクロスポリンを投与された女性に認められた副作用[2]

副作用（PT）	件数
IgA 腎症	1
サイトメガロウイルス感染	1
ブドウ球菌性菌血症	1
移植腎の合併症	1
医療機器閉塞	1
咽頭炎	1
肝機能異常	1
肝酵素上昇	1
胸水	1
稽留流産	2
激越	1
血腫	1
血小板減少症	1
血小板数減少	1
血栓性微小血管症	1
血中クレアチニン増加	1
幻覚	1
幻聴	1
口腔内潰瘍形成	1
好中球数減少	1
高血圧	4
骨壊死	1
骨盤位	1
子宮頚管ポリープ	1
子宮弛緩	1
子癇前症	3
死産	1
自然流産	5
疾患再発	1
処置後感染	1
硝子体出血	1
硝子体浮遊物	1
心拡大	1
人工流産	4
腎機能障害	3
腎動脈狭窄症	1
腎盂腎炎	1

[2] 症例経過欄より、妊娠中の曝露が確認され、妊娠中（出産後 1 ヶ月以内を含む）に認められた副作用

副作用（PT）	件数
水腎症	1
性器出血	1
切迫早産	11
切迫流産	1
前期破水	4
全身性エリテマトーデス	1
早産	3
体重増加	2
帯状疱疹	1
胎児死亡	3
胎児発育不全	1
胎盤障害	1
蛋白尿	2
低出生体重児	1
帝王切開	11
鉄欠乏性貧血	1
糖尿病	1
尿管障害	1
尿細管間質性腎炎	1
尿量減少	1
尿路感染	1
妊娠高血圧	5
妊娠時の子宮収縮	1
妊娠時出血	1
妊娠時腎障害	1
貧血	2
浮腫	1
分娩開始切迫	3
分娩停止	1
慢性移植腎症	1
羊水過少	1
羊水量減少	1
羊膜腔感染	2
流産	4
嚥下障害	1
膀胱炎	1
臍帯炎	1
計	129

MedDRA /J ver. 20.0

妊娠中にシクロスポリンを投与された女性から出生した児に認められた副作用[3]

副作用（PT）	件数
アプガールスコア異常	1
インターロイキン濃度増加	1
スタージ・ウェーバー症候群	1
てんかん重積状態	1
家族性血球貪食性リンパ組織球症	1
肝機能異常	1
気管支肺異形成症	1
血小板減少症	1
血小板数減少	1
呼吸困難	1
呼吸障害	1
高ビリルビン血症	1
高色素性貧血	1
細菌感染	1
細胞遺伝学的異常	1
小腸閉塞	1
上室性頻脈	1
心室性頻脈	1
新生児一過性頻呼吸	1
新生児肝脾腫大	1
新生児血小板減少症	1
新生児低血糖症	1
新生児敗血症	1
水頭症	1
髄膜腫	1
先天性サイトメガロウイルス感染	1
先天性てんかん	1
先天性胆管欠損	1
全身性皮疹	1
早産児	31
総動脈幹遺残	1
胎児ジストレス症候群	3
胎児障害	2
胎児水腫	1
胎児発育不全	10
大球性貧血	1
中毒性ショック症候群	1
低出生体重児	38
妊娠週に比して小さい児	4
肺出血	1
汎血球減少症	1
無呼吸発作	1
薬物濃度増加	1

[3] 投与経路「経胎盤」として報告された副作用

副作用（PT）	件数
計	125

MedDRA /J ver. 20.0

（＊＊2017年８月改訂（第22版）
＊2015年３月改訂）

日本標準商品分類番号	873999

貯法：
室温保存
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、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

	承認番号	22100AMX02229000
	薬価収載	2010年５月
	販売開始	1986年２月
＊	再審査結果	2012年10月
	効能追加	2012年８月

サンディミュン®点滴静注用250mg

Sandimmun® for i.v. infusion 250mg

NOVARTIS

シクロスポリン注射液

【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。

【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）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、バニプレビル、グラゾプレビルを投与中の患者（「３．相互作用」の項参照）
4．肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「３．相互作用」の項参照）

【組成・性状】

品　　名	サンディミュン点滴静注用250mg
成分・含量	１アンプル（５mL）中シクロスポリン（日局）250mg
性　　状	淡黄色の粘性の液
添 加 物	ポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール®EL）3.25g及びエタノール適量を含有する。
pH	4.5～7.0注）
浸 透 圧 比	約１（生理食塩液対比）注）

注）本剤を日局生理食塩液に溶解したとき［0.5mg/mL］のpH及び浸透圧比。

【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、膵移植、小腸移植
２．骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

【用法及び用量】

本剤は日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液で100倍に希釈して点滴静注する。

１．腎移植、骨髄移植、心移植、肺移植、膵移植の場合
通常、移植１日前からシクロスポリンとして１日量３～５mg/kgを投与する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。
２．肝移植、小腸移植の場合
通常、移植１日前からシクロスポリンとして１日量４～６mg/kgを投与する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤の投与により、まれに**ショック等**の重篤な過敏反応の発現がみられるので、使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置をとること。
(2) **過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等**を防ぐため、**血中トラフ値（trough level）の測定を頻回に行い、投与量を調節**すること。
(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。

【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) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者
(2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
(3) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
(4) 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。〕
(5) 膵機能障害のある患者〔膵機能が悪化するおそれがある。〕
(6) 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。〕
(7) 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。〕
(8) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕
(9) 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（「７．小児等への投与」の項参照）

２．重要な基本的注意

(1) **腎・肝・膵機能障害等**の副作用が起こることがあるので、頻回に**臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST（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．副作用(1)重大な副作用」の項参照）
(2) **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。
(3) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
(4) 他の免疫抑制剤と併用する場合は、**過度の免疫抑制**により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるので、十分注意すること。
(5) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。
(6) 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。

®登録商標

(7) 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。

(8) **ショック等**を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
また、投与に際しては0.1%アドレナリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察すること。

(9) 本剤の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油を含有する医薬品でショックの発現が報告されているので、留意すること。また、ポリオキシエチレンヒマシ油を含有する他の製剤で高脂血症がみられたとの報告がある。

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。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

＊＊＊(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） （プログラフ）	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン （リバロ） ロスバスタチン （クレストール）	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。
アリスキレン （ラジレス）	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。
アスナプレビル （スンベプラ）	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。
バニプレビル （バニヘップ） グラゾプレビル （グラジナ）	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	

＊＊＊(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
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 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。
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	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
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 コビシスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール ブロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル スチリペントール	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
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。
胆汁酸製剤		本剤は脂溶性薬剤であるため、胆汁酸と混和することにより吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド カルベジロール ヒドロキシクロロキン メトロニダゾール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド ランレオチド パシレオチド プロプコール		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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラビリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
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 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。
エゼチミブ		機序は不明である。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤又はパリタプレビルの血中濃度が上昇する可能性があるので、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。	リトナビルのCYP3A4阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスポーター阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスポーター、乳癌耐性蛋白及びP糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる。
コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン チカグレロル レンバチニブ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
リファキシミン	リファキシミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白、CYP3A4、有機アニオントランスポーター阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある。
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。
レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レパグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST（GOT）及びALT（GPT）の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。
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。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンブリセンタン	本剤との併用によりアンブリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	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。
ブロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
外用活性型ビタミンD_3製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD_3による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告[1]及び高値を示したとの報告[2]がある。	機序は不明である。

＊4．副作用

サンディミュン内用液・カプセル・注射液、ネオーラル内用液・カプセルに関する承認時までの臨床試験及び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は以下のとおりである。

腎移植　2,414例中、何らかの副作用が報告されたのは662例（27.4%）で、主なものは腎障害219件（9.1%）、肝障害118件（4.9%）、多毛107件（4.4%）、振戦103件（4.3%）、糖尿・高血糖87件（3.6%）、高血圧・血圧上昇74件（3.1%）等であった。　（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

肝移植　50例中、何らかの副作用が報告されたのは14例（28.0%）で、主なものはBUN増加4件（8.0%）、多毛3件（6.0%）、歯肉肥厚2件（4.0%）、高血圧2件（4.0%）、血小板減少症2件（4.0%）、発熱2件（4.0%）等であった。

（承認時まで及び2003年3月31日までの集計）

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

（再審査終了時までの集計）

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

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

（再審査終了時までの集計）

骨髄移植　218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例（57.8%）で、主なものは腎障害54件（24.8%）、多毛47件（21.6%）、高血圧9件（4.1%）、振戦9件（4.1%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

小腸移植については、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。

⑴ **重大な副作用**

＊＊1）**ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。　（頻度不明）

2）**腎障害**：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕また、**器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）**があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤（「3．相互作用」の項参照）との併用により起こりやすい。〕　（5%以上）

なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

3）**肝障害、肝不全**：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（1%～5%未満）

4）**可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：**可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**があらわれることがあるので、**全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等**の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。　（1%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、帯状疱疹等）を併発することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。　（1%～5%未満）

6）**進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（頻度不明）

7）**BKウイルス腎症**：BKウイルス腎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）

8）**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。　（1%未満）

9）**血栓性微小血管障害**：**溶血性尿毒症症候群**（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（1%未満）、**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状**（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、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。

10）**溶血性貧血、血小板減少**（各1%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。

11）**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。　（1%未満）

12）**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があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。　（1%未満）

＊⑵ **その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
過敏症	－	－	－	発疹
循環器	－	－	血圧上昇	－
血液	－	－	－	貧血、白血球減少
消化器	－	－	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感
皮膚	－	多毛	－	脱毛、ざ瘡

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
精神神経系	片頭痛	－	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害
代謝異常	－	－	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留
感覚器	視力障害	－	－	耳鳴、難聴
筋骨格系	下肢痛	－	－	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛
その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	－	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房

発現頻度は、サンディミュン内用液・カプセル・注射液、ネオーラル内用液・カプセルに関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

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

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。

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：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) **アンプルカット時**：本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。

(2) **輸液容器・輸液セットの使用時**：

1) **ポリ塩化ビニル（PVC）製の輸液容器・輸液セットの使用は避けること**。〔シクロスポリンはポリ塩化ビニル製の容器・器具に吸着し、また、本剤に含まれるポリオキシエチレンヒマシ油によってポリ塩化ビニルの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート（DEHP）が溶出する。〕

2) **ポリカーボネート製の輸液セットの使用はできるだけ避けること。使用する場合には、三方活栓や延長チューブ等のコネクター部の監視を十分に行い、ひび割れが確認された場合は、直ちに新しい製品と交換すること。**〔本剤はポリオキシエチレンヒマシ油及びエタノールを含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、通常の100倍希釈で、1日目よりそのコネクター部にひび割れが生じるおそれがある。これにより液漏れ等が発生し、必要な投与量が確保されない可能性がある。なお、濃度が高いほどひび割れは発生しやすく、また過度な締め付け及び増し締め等は、ひび割れの発生を助長する要因となる。〕

(3) **シリンジポンプ使用時**：本剤をシリコンオイルが塗布されたシリンジ内で希釈しないこと。〔本剤の希釈液がシリコンオイルと接することで浮遊物がみられたとの報告がある。〕

(4) **滴下制御方式の輸液ポンプ使用時**：滴下制御方式の輸液ポンプを使用すると、ポンプの設定値より実際の液量が少なくなるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。〔本剤の添加物であるポリオキシエチレンヒマシ油の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の大きさが小さくなると考えられる。〕

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。

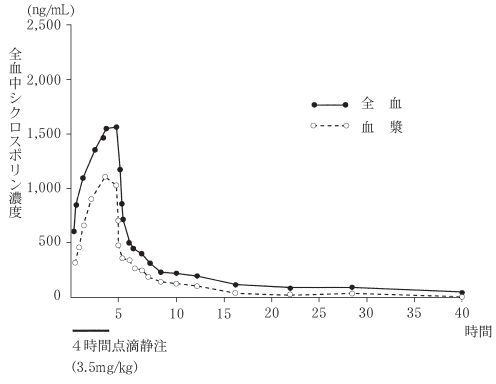
(2) **血中濃度測定用採血**：血中濃度測定のための血液採取は**末梢血**を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕

(3) 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[3]

重症腎不全患者4例にシクロスポリンを1回点滴静注し、高速液体クロマトグラフ（HPLC）法により測定した結果、全血中濃度は注入終了時に最高値に達し、その値は769～2,331ng/mL〔3.5mg/kgを投与した3例の平均は1,801ng/mL〕であった。平均全血中半減期は、0.10（α相）、1.08（β相）、15.8（γ相）時間であった。（外国人のデータ）



重症腎不全患者（1例）における1回点滴静注後の血中濃度

2．代謝[4～6]

シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった。（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[7]

腎移植患者において本剤投与群238例（生体腎145例、死体腎93例・94移植腎）に対し、他の免疫抑制剤の投与を受けた既存対照群283例（生体腎199例、死体腎84例）と比較検討した結果、本剤投与群の1年生着率は死体腎（79.2%）、生体腎（93.2%）共に既存対照群に比し有意に高い成績が得られた。また、本剤投与により副腎皮質ホルモン剤の減量及び入院日数の短縮等がみられ本剤の有用性が示された。

2．肝移植における拒絶反応の抑制

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

3．心移植における拒絶反応の抑制[8,9]

①ネオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会（ISHLT）の

重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオーラル群42.6%（80例/188例）、サンディミュン群41.7%（80例/192例）であった。また、生存率はネオーラル群93.1%（175例/188例）、サンディミュン群92.7%（178例/192例）であった。移植後６ヵ月までに7.1%（27例/380例）の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶（12例）、敗血症（４例）、悪性腫瘍（２例）であった。（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[10,11]

①片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における１年生存率は、それぞれ87%及び76%、２年生存率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に８％（11例/131例）の患者が死亡したが、その原因は敗血症（３例）、心臓病（３例）、アスペルギルス感染（２例）、原因不明の成人呼吸窮迫症候群（２例）、気道合併症（１例）であった。（外国人のデータ）

**②片肺又は両肺移植患者44例をATG（抗胸腺細胞免疫グロブリン）群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%（５例/22例）、非ATG群で55%（12例/22例）とATG群で有意（p＝0.03）に少なかった。また、１年及び２年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。（外国人のデータ）

５．膵移植における拒絶反応の抑制[12,13]

①膵腎同時移植患者476例の１年、５年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%であった。また、移植膵の１年、５年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害（46%）、敗血症（16%）、悪性腫瘍（13%）であった。（外国人のデータ）

②膵腎同時移植患者50例をATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後１年までの移植膵に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%（９例/25例）、非ATG群76%（19例/25例）とATG群で有意（p<0.01）に少なかった。（外国人のデータ）

６．小腸移植における拒絶反応の抑制[14,15]

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

７．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[16]

骨髄移植患者21例に対し予防的投与を行い検討を行った結果、生着は全例にみられ、急性GVHDのみられなかったものは52.4%（11例/21例）、グレード１以下では81.0%（17例/21例）、グレード３以上のものはなかった。GVHD患者11例（急性４例、慢性７例）に対し治療的投与を行い検討した結果、有効率63.6%（７例/11例）であり、やや有効を含めると72.7%（８例/11例）であった。

【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*）。

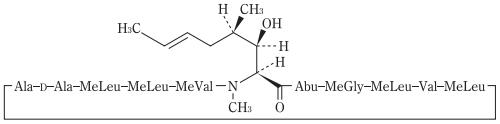
２．本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-２等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro*、*ex vivo*）。

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）、膵（イヌ）、小腸（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療（ラット）効果を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



Abu＝(2*S*)-2-アミノ酪酸
MeGly＝*N*-メチルグリシン
MeLeu＝*N*-メチルロイシン
MeVal＝*N*-メチルバリン

一般名：シクロスポリン（Ciclosporin）

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

分子式：$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

分子量：1202.61

性　状：白色の粉末で、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。

【包　　装】

サンディミュン点滴静注用250mg　５mL　５管

【主 要 文 献】

**１）社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用（201583試験）〔20160747〕

**２）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ETB115E1201試験）〔20170501〕

３）Follath,F.et al.：Clin.Pharmacol.Ther.34(5),638,1983〔SIMM0456A〕

４）Kronbach,T.et al.：Clin.Pharmacol.Ther.43(6),630,1988〔SIMM06322〕

５）Combalbert,J.et al.：Drug Metab.Dispos.17(2),197,1989〔SIMM08003〕

６）Wood,A.J.et al.：Transplant.Proc.15(4)(Suppl.1/2),2409,1983〔SIMM00849〕

７）岩崎洋治ほか：移植20(Suppl.),399,1985〔SIMJ00470〕

８）Eisen,H.J.et al.：Transplantation 68(5),663,1999〔SIMM30186〕

９）Olivari,M.T.et al.：Circulation 82(5/Suppl.IV),276,1990〔SIMM11320〕

10）Cooper,J.D.et al.：J.Thorac.Cardiovasc.Surg.107(2),460,1994〔SIMS00510〕

11）Palmer,S.M.et al.：Chest 116,127,1999〔SIMM29876〕

12）Odorico,J.S.et al.：Clinical Transplants 1997 157,1998〔SIMS00511〕

13）Cantarovich,D.et al.：Kidney Int.54(4),1351,1998〔SIMM28226〕

14）Grant,D.et al.：Lancet 335,181,1990〔SIMM09336〕

15）Jan,D.et al.：J.Pediatr.Surg.34(5),841,1999〔SIMM29599〕

16）正岡徹ほか：移植20(2),136,1985〔SIMJ00276〕

【文献請求先】

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

＊〒105-6333 東京都港区虎ノ門１-23-１

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

(45-1,18)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

＊東京都港区虎ノ門１－２３－１

7417748　D00000

＊＊2017年８月改訂（第22版）
＊2015年３月改訂

日本標準商品分類番号	873999

貯法：
室温保存
低温（約５℃以下）で保存すると沈殿を生じることがある。沈殿を生じた場合は常温にて溶解後使用すること

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、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

サンディミュン®内用液10%

Sandimmun® Oral Solution 10%

シクロスポリン液

	承認番号	22100AMX02230000
	薬価収載	2010年５月
	販売開始	1986年２月
＊	再審査結果	2012年10月
	効能追加	2005年１月

NOVARTIS

【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．本剤はネオーラルと生物学的に同等ではなく、ネオーラルはバイオアベイラビリティが向上しているので、本剤からネオーラルに切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、本剤の投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、本剤からネオーラルへの切り換えは、十分な本剤使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
一方、ネオーラルから本剤への切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、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）】

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）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、バニプレビル、グラゾプレビルを投与中の患者（「３．相互作用」の項参照）
４．肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「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）】

神経ベーチェット病の患者〔神経ベーチェット病症状の悪化が報告されている。〕

【組成・性状】

品　　名	サンディミュン内用液10%
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	エステル化トウモロコシ油、エタノール、トウモロコシ油
性　　状	黄色の粘性の液で、特異なにおいがある。

【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、膵移植
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）

〈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。

【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９～12mg/kgを１日１回又は２回に分けて経口投与し、以後１日２mg/kgずつ減量する。維持量は１日量４～６mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
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、膵移植の場合
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１回又は２回に分けて経口投与し、３～６ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。
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１回又は２回に分けて経口投与を開始し、以後１ヵ月毎に１日１～２mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は１日量３～５mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
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。

®登録商標

(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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
(1) 本剤の投与にあたっては**血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節**すること。
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。
(2) 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。
(3) 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。
(4) 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。
(5) 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。

【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) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
(2) 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。〕
(3) 膵機能障害のある患者〔膵機能が悪化するおそれがある。〕
(4) 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。〕
(5) 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。〕
(6) 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。〕
(7) PUVA療法を含む紫外線療法中の患者（「３．相互作用」の項参照）
(8) 高齢者（「５．高齢者への投与」の項参照）
(9) 低出生体重児、新生児又は乳児（「７．小児等への投与」の項参照）

２．重要な基本的注意
(1) 本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、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) ネオーラルから本剤への切り換えは、本剤とネオーラルが生物学的に同等ではないことから**シクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わない**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・膵機能障害等**の副作用が起こることがあるので、頻回に**臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST（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．副作用(1)重大な副作用」の項参照）
(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) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
(7) 他の免疫抑制剤と併用する場合は、**過度の免疫抑制**により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるので、十分注意すること。
(8) 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。
(9) 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
(10) 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
(11) ベーチェット病患者において、**神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）**の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。

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。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

⑴ 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） （プログラフ）	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン （リバロ） ロスバスタチン （クレストール）	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。
アリスキレン （ラジレス）	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmax が 約2.5倍、AUCが約５倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。
アスナプレビル （スンベプラ）	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。
バニプレビル （バニヘップ） グラゾプレビル （グラジナ）	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	

⑵ 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA療法を含む紫外線療法	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 　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 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。
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	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
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 コビシスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール ブロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル スチリペントール	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
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。
胆汁酸製剤		本剤は脂溶性薬剤であるため、胆汁酸と混和することにより吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド カルベジロール ヒドロキシクロロキン メトロニダゾール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 　フェノバルビタール 　フェニトイン 　カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド ランレオチド パシレオチド プロプコール		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。
エトラビリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤又はパリタプレビルの血中濃度が上昇する可能性があるので、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。	リトナビルのCYP3A4阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスポーター阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスポーター、乳癌耐性蛋白及びP糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる。
コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン チカグレロル レンバチニブ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
リファキシミン	リファキシミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白、CYP3A4、有機アニオントランスポーター阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある。
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。
レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レパグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。
カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST（GOT）及びALT（GPT）の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。
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。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンブリセンタン	本剤との併用によりアンブリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約２倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	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。
ブロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
外用活性型ビタミンD_3製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD_3による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告[1]及び高値を示したとの報告[2]がある。	機序は不明である。

＊４．副作用

サンディミュン内用液・カプセル・注射液、ネオーラル内用液・カプセルに関する承認時までの臨床試験及び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は以下のとおりである。

腎移植　2,414例中、何らかの副作用が報告されたのは662例（27.4%）で、主なものは腎障害219件（9.1%）、肝障害118件（4.9%）、多毛107件（4.4%）、振戦103件（4.3%）、糖尿・高血糖87件（3.6%）、高血圧・血圧上昇74件（3.1%）等であった。
（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

肝移植　50例中、何らかの副作用が報告されたのは14例（28.0%）で、主なものはBUN増加４件（8.0%）、多毛３件（6.0%）、歯肉肥厚２件（4.0%）、高血圧２件（4.0%）、血小板減少症２件（4.0%）、発熱２件（4.0%）等であった。
（承認時まで及び2003年３月31日までの集計）

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

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

膵移植　５例中、２例（40.0%）に副作用が報告され、それぞれニューモシスチス・イロベチイ肺炎１件（20.0%）、発熱１件（20.0%）であった。
（再審査終了時までの集計）

骨髄移植　218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例（57.8%）で、主なものは腎障害54件（24.8%）、多毛47件（21.6%）、高血圧９件（4.1%）、振戦９件（4.1%）等であった。
（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

ベーチェット病　442例中、何らかの副作用が報告されたのは308例（69.7%）で、主なものは多毛83件（18.8%）、腎障害64件（14.5%）、肝障害44件（10.0%）、BUN増加43件（9.7%）、熱感41件（9.3%）等であった。
（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

乾癬　1,756例中、何らかの副作用が報告されたのは454例（25.9%）で、主なものは高血圧・血圧上昇129件（7.3%）、多毛46件（2.6%）、BUN増加35件（2.0%）、血中クレアチニン増加24件（1.4%）等であった。
（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

再生不良性貧血、赤芽球癆　418例中、何らかの副作用が報告されたのは204例（48.8%）で、主なものは腎障害34件（8.1%）、血中クレアチニン増加30件（7.2%）、BUN増加23件（5.5%）、多毛21件（5.0%）等であった。
（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

ネフローゼ症候群　1,477例中、何らかの副作用が報告されたのは362例（24.5%）で、主なものは高血圧・血圧上昇64件（4.3%）、多毛56件（3.8%）、腎障害47件（3.2%）、血中クレアチニン増加32件（2.2%）等であった。
（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

⑴ 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みられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕また、**器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）**があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤（「３．相互作用」の項参照）との併用により起こりやすい。〕　（５%以上）
なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

2)**肝障害、肝不全**：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。　（１%～５%未満）

3)**可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：**可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**があらわれることがあるので、**全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等**の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。　（１%未満）

4)**神経ベーチェット病症状**：ベーチェット病患者において神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
（ベーチェット病患者での頻度：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、帯状疱疹等）を併発することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。　（１%～５%未満）

6)**進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
（頻度不明）

7)**BKウイルス腎症**：BKウイルス腎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）

8)**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。（１%未満）

9)**血栓性微小血管障害**：**溶血性尿毒症症候群**（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（１%未満）、**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状**（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、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。

10)**溶血性貧血、血小板減少**（各１%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。

11) **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。（１％未満）

12) **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があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（１％未満）

＊(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	５％以上	１％～５％未満	１％未満
過敏症	－	－	－	発疹
循環器	－	－	血圧上昇	－
血液	－	－	－	貧血、白血球減少
消化器	－	－	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感
皮膚	－	多毛	－	脱毛、ざ瘡
精神神経系	片頭痛	－	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害
代謝異常	－	－	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留
感覚器	視力障害	－	－	耳鳴、難聴
筋骨格系	下肢痛	－	－	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛
その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	－	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房

発現頻度は、サンディミュン内用液・カプセル・注射液、ネオーラル内用液・カプセルに関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

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) 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では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP上昇（７%前後）の発現が成人（多毛：２～３%、ALP上昇：１%前後）に比べ高かった。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

本剤とネオーラルを同時に用いることは避けること。〔ネオーラルは本剤と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、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。〕

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) 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（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[3,4]

(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本剤と同量のネオーラル又は本剤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、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	ネオーラル	サンディミュン	変化率（%）
$AUC_{0\text{-}12hr}$/Dose (ng･hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
Tmax (hr)	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

（平均値±S.D.）

(2) 本剤で維持療法中の腎移植患者で、本剤に吸収不良を示す20例に、それまで服用していた本剤と同量のネオーラル又は本剤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、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 $AUC_{1\text{-}5hr}$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	ネオーラル	サンディミュン	変化率（%）
$AUC_{0\text{-}12hr}$/Dose (ng･hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
Cmax/Dose（ng/mL/mg）	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
Cmin/Dose（ng/mL/mg）	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
Tmax（hr）	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

（平均値±S.D.）

2．代謝[5~7]

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

（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^{3}H-シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6％で、未変化体としては投与量の0.1％であった（96時間値）。

（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]

腎移植患者において本剤投与群238例（生体腎145例、死体腎93例・94移植腎）に対し、他の免疫抑制剤の投与を受けた既存対照群283例（生体腎199例、死体腎84例）と比較検討した結果、本剤投与群の1年生着率は死体腎（79.2%）、生体腎（93.2%）共に既存対照群に比し有意に高い成績が得られた。また、本剤投与により副腎皮質ホルモン剤の減量及び入院日数の短縮等がみられ本剤の有用性が示された。

2．肝移植における拒絶反応の抑制

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

3．心移植における拒絶反応の抑制[10,11]

①ネオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会（ISHLT）の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオーラル群42.6%（80例/188例）、サンディミュン群41.7%（80例/192例）であった。また、生存率はネオーラル群93.1%（175例/188例）、サンディミュン群92.7%（178例/192例）であった。移植後6ヵ月までに7.1%（27例/380例）の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶（12例）、敗血症（4例）、悪性腫瘍（2例）であった。（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[12,13]

①片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に8％（11例/131例）の患者が死亡したが、その原因は敗血症（3例）、心臓病（3例）、アスペルギルス感染（2例）、原因不明の成人呼吸窮迫症候群（2例）、気道合併症（1例）であった。（外国人のデータ）

**②片肺又は両肺移植患者44例をATG（抗胸腺細胞免疫グロブリン）群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%（5例/22例）、非ATG群で55%（12例/22例）とATG群で有意（p＝0.03）に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。（外国人のデータ）

5．膵移植における拒絶反応の抑制[14,15]

①膵腎同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%であった。また、移植膵の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害（46%）、敗血症（16%）、悪性腫瘍（13%）であった。（外国人のデータ）

②膵腎同時移植患者50例をATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植膵に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%（9例/25例）、非ATG群76%（19例/25例）とATG群で有意（p<0.01）に少なかった。（外国人のデータ）

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[16]

骨髄移植患者21例に対し予防的投与を行い検討を行った結果、生着は全例にみられ、急性GVHDのみられなかったものは52.4%（11例/21例）、グレード1以下では81.0%（17例/21例）、グレード3以上のものはなかった。GVHD患者11例（急性4例、慢性7例）に対し治療的投与を行い検討した結果、有効率63.6%（7例/11例）であり、やや有効を含めると72.7%（8例/11例）であった。

7．ベーチェット病[17]

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

8．乾癬[18~20]

乾癬患者に対する本剤の改善率は尋常性乾癬84.3%（295例/350例）、膿疱性乾癬83.3%（20例/24例）、乾癬性紅皮症77.8%（14例/18例）、関節症性乾癬92.9%（13例/14例）、合計84.2%（342例/406例）であった。

9．再生不良性貧血、赤芽球癆[21]

再生不良性貧血患者29例及び赤芽球癆患者10例に対する有効率は、それぞれ24.1%（7例/29例）及び60.0%（6例/10例）であった。

10. ネフローゼ症候群[22)]

頻回再発型の患者に対する本剤の有効率は小児61.2%（30例/49例）、成人46.2%（12例/26例）であった。また、ステロイド抵抗性の患者に対する有効率は小児65.2%（15例/23例）、成人60.0%（24例/40例）であった。

【薬 効 薬 理】

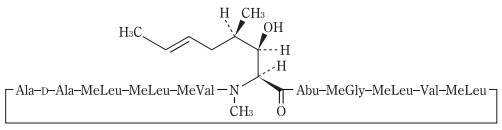
本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。

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）、膵（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。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



Abu＝(2*S*)-2-アミノ酪酸
MeGly＝*N*-メチルグリシン
MeLeu＝*N*-メチルロイシン
MeVal＝*N*-メチルバリン

一般名：シクロスポリン（Ciclosporin）

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

分子式：$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

分子量：1202.61

性　状：白色の粉末で、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。

【包　　装】

サンディミュン内用液10%　50mL　1瓶

【主 要 文 献】

**1）社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用（201583試験）〔20160747〕

**2）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ETB115E1201試験）〔20170501〕

3）高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.),5,1999〔SIMJ15603〕

4）高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.),25,1999〔SIMJ15604〕

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.：Cyclosporin A；Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A 35,1982〔SIMM00315〕

9）岩崎洋治ほか：移植 20(Suppl.),399,1985〔SIMJ00470〕

10）Eisen,H.J.et al.：Transplantation 68(5),663,1999〔SIMM30186〕

11）Olivari,M.T.et al.：Circulation 82(5/Suppl.Ⅳ),276,1990〔SIMM11320〕

12）Cooper,J.D.et al.:J.Thorac.Cardiovasc.Surg.107(2),460,1994〔SIMS00510〕

13）Palmer,S.M.et al.：Chest 116,127,1999〔SIMM29876〕

14）Odorico,J.S.et al.：Clinical Transplants 1997 157,1998〔SIMS00511〕

15）Cantarovich,D.et al.：Kidney Int.54(4),1351,1998〔SIMM28226〕

16）正岡徹ほか：移植 20(2),136,1985〔SIMJ00276〕

17）稲葉午朗ほか：炎症 6(2),189,1986〔SIMJ00743〕

18）中川秀己ほか：西日本皮膚科 53(1),118,1991〔SIMJ05073〕

19）中川秀己ほか：西日本皮膚科 53(3),583,1991〔SIMJ05354〕

20）上出良一ほか：西日本皮膚科 53(4),824,1991〔SIMJ05509〕

21）北村聖ほか：臨床血液 36(3),175,1995〔SIMJ09646〕

22）東條静夫ほか：腎と透析 37(3),565,1994〔SIMJ09018〕

【文献請求先】

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

＊〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

（45-1,18）

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
＊東京都港区虎ノ門１－２３－１

7417747　D00000

（＊＊2017年８月改訂（第21版）
＊2015年３月改訂）

日本標準商品分類番号 873999

貯法：
室温保存
服薬直前までPTP包装のまま保存すること

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、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

サンディミュン®カプセル25mg
サンディミュン®カプセル50mg

Sandimmun® Capsules

シクロスポリンカプセル

承認番号	25mg：20200MZY00032000 50mg：20200MZY00031000
薬価収載	1990年11月
販売開始	1991年１月
＊再審査結果	2012年10月
効能追加	2005年１月

NOVARTIS

【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．本剤はネオーラルと生物学的に同等ではなく、ネオーラルはバイオアベイラビリティが向上しているので、本剤からネオーラルに切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、本剤の投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、本剤からネオーラルへの切り換えは、十分な本剤使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
一方、ネオーラルから本剤への切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、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）

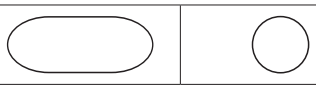
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、バニプレビル、グラゾプレビルを投与中の患者（「３．相互作用」の項参照）
4．肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「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）】

神経ベーチェット病の患者〔神経ベーチェット病症状の悪化が報告されている。〕

【組成・性状】

サンディミュンカプセル25mg	成分・含量	１カプセル中シクロスポリン（日局）25mg
	添加物	エステル化トウモロコシ油、エタノール、トウモロコシ油 カプセル本体にゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄含有
	性状	うすい赤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	微黄色粘性の油状の液で、澄明である。
	外形	
	識別コード	なし
	大きさ(約)	長径：11.3㎜　短径：7.4㎜　質量：0.34g
サンディミュンカプセル50mg	成分・含量	１カプセル中シクロスポリン（日局）50mg
	添加物	エステル化トウモロコシ油、エタノール、トウモロコシ油 カプセル本体にゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄含有
	性状	明るい黄赤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	微黄色粘性の油状の液で、澄明である。
	外形	
	識別コード	なし
	大きさ(約)	長径：19.8㎜　短径：7.5㎜　質量：0.70g

【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、膵移植
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）

〈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。

【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９～12mg/kgを１日１回又は２回に分けて経口投与し、以後１日２mg/kgずつ減量する。維持量は１日量４～６mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
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、膵移植の場合
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。

®登録商標

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

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1回又は2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

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。
⑴ 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。
⑵ 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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
⑴ 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。
⑵ 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。
⑶ 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。
⑷ 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。
⑸ 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。

【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）
⑴ 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
⑵ 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。〕
⑶ 膵機能障害のある患者〔膵機能が悪化するおそれがある。〕
⑷ 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。〕
⑸ 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。〕
⑹ 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。〕
⑺ PUVA療法を含む紫外線療法中の患者（「3．相互作用」の項参照）
⑻ 高齢者（「5．高齢者への投与」の項参照）
⑼ 低出生体重児、新生児又は乳児（「7．小児等への投与」の項参照）

2．重要な基本的注意
⑴ 本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、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。
⑵ ネオーラルから本剤への切り換えは、本剤とネオーラルが生物学的に同等ではないことから**シクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わない**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。
⑶ **腎・肝・膵機能障害等**の副作用が起こることがあるので、頻回に**臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST（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．副作用⑴重大な副作用」の項参照）
⑷ 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。
⑸ **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。
⑹ 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
⑺ 他の免疫抑制剤と併用する場合は、**過度の免疫抑制**により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるので、十分注意すること。
⑻ 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。
⑼ 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
⑽ 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
⑾ ベーチェット病患者において、**神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）**の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。

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。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

**(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） （プログラフ）	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン （リバロ） ロスバスタチン （クレストール）	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。
アリスキレン （ラジレス）	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。
アスナプレビル （スンベプラ）	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。
バニプレビル （バニヘップ） グラゾプレビル （グラジナ）	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	

**(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療法を含む紫外線療法	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 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 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
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	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
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 コビシスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール ブロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル スチリペントール	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
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。
胆汁酸製剤		本剤は脂溶性薬剤であるため、胆汁酸と混和することにより吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド カルベジロール ヒドロキシクロロキン メトロニダゾール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド ランレオチド パシレオチド プロプコール		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。
エトラビリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤又はパリタプレビルの血中濃度が上昇する可能性があるので、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。	リトナビルのCYP3A4阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスポーター阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスポーター、乳癌耐性蛋白及びP糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる。
コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン チカグレロル レンバチニブ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
リファキシミン	リファキシミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白、CYP3A4、有機アニオントランスポーター阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある。
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。
レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レパグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。
カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST（GOT）及びALT（GPT）の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK（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。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンブリセンタン	本剤との併用によりアンブリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	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。
ブロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
外用活性型ビタミンD_3製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD_3による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告[1]及び高値を示したとの報告[2]がある。	機序は不明である。

＊4．副作用

サンディミュン内用液・カプセル・注射液、ネオーラル内用液・カプセルに関する承認時までの臨床試験及び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は以下のとおりである。

腎移植　2,414例中、何らかの副作用が報告されたのは662例（27.4%）で、主なものは腎障害219件（9.1%）、肝障害118件（4.9%）、多毛107件（4.4%）、振戦103件（4.3%）、糖尿・高血糖87件（3.6%）、高血圧・血圧上昇74件（3.1%）等であった。
（承認時まで及び再審査終了時までの集計）
肝移植　50例中、何らかの副作用が報告されたのは14例（28.0%）で、主なものはBUN増加４件（8.0%）、多毛３件（6.0%）、歯肉肥厚２件（4.0%）、高血圧２件（4.0%）、血小板減少症２件（4.0%）、発熱２件（4.0%）等であった。
（承認時まで及び2003年３月31日までの集計）
心移植　75例中、何らかの副作用が報告されたのは39例（52.0%）で、主なものは腎機能障害７件（9.3%）、高血圧７件（9.3%）、腎不全３件（4.0%）、血中クレアチニン増加３件（4.0%）、白血球減少３件（4.0%）等であった。
（再審査終了時までの集計）
肺移植　91例中、何らかの副作用が報告されたのは44例（48.4%）で、主な副作用は肺炎10件（11.0%）、サイトメガロウイルス血症10件（11.0%）、腎機能障害７件(7.7%)、肝機能異常５件(5.5%)等であった。
（再審査終了時までの集計）
膵移植　５例中、２例（40.0%）に副作用が報告され、それぞれニューモシスチス・イロベチイ肺炎１件（20.0%）、発熱１件（20.0%）であった。
（再審査終了時までの集計）
骨髄移植　218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例（57.8%）で、主なものは腎障害54件（24.8%）、多毛47件（21.6%）、高血圧９件（4.1%）、振戦９件（4.1%）等であった。
（承認時まで及び再審査終了時までの集計）
ベーチェット病　442例中、何らかの副作用が報告されたのは308例（69.7%）で、主なものは多毛83件（18.8%）、腎障害64件（14.5%）、肝障害44件（10.0%）、BUN増加43件(9.7%)、熱感41件(9.3%)等であった。
（承認時まで及び再審査終了時までの集計）
乾癬　1,756例中、何らかの副作用が報告されたのは454例（25.9%）で、主なものは高血圧・血圧上昇129件（7.3%）、多毛46件（2.6%）、BUN増加35件（2.0%）、血中クレアチニン増加24件（1.4%）等であった。
（承認時まで及び再審査終了時までの集計）
再生不良性貧血、赤芽球癆　418例中、何らかの副作用が報告されたのは204例（48.8%）で、主なものは腎障害34件（8.1%）、血中クレアチニン増加30件（7.2%）、BUN増加23件（5.5%）、多毛21件（5.0%）等であった。
（承認時まで及び再審査終了時までの集計）
ネフローゼ症候群　1,477例中、何らかの副作用が報告されたのは362例（24.5%）で、主なものは高血圧・血圧上昇64件（4.3%）、多毛56件（3.8%）、腎障害47件（3.2%）、血中クレアチニン増加32件（2.2%）等であった。
（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

⑴ 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みられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕また、**器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）**があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤（「３．相互作用」の項参照）との併用により起こりやすい。〕　（５%以上）
なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

2）**肝障害、肝不全**：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
（１%～５%未満）

3）**可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：**可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**があらわれることがあるので、**全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等**の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。　（１%未満）

4）**神経ベーチェット病症状**：ベーチェット病患者において神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
（ベーチェット病患者での頻度：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、帯状疱疹等）を併発することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。　（１%～５%未満）

6）**進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
（頻度不明）

7）**BKウイルス腎症**：BKウイルス腎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）

8）**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。（１%未満）

9）**血栓性微小血管障害**：**溶血性尿毒症症候群**（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（１%未満）、**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状**（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、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。

10）**溶血性貧血、血小板減少**（各１%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。

11) **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。（１％未満）

12) **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があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（１％未満）

＊(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	５％以上	１％～５％未満	１％未満
過敏症	－	－	－	発疹
循環器	－	－	血圧上昇	－
血液	－	－	－	貧血、白血球減少
消化器	－	－	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感
皮膚	－	多毛	－	脱毛、ざ瘡
精神神経系	片頭痛	－	振戦	頭痛、しびれ､めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害
代謝異常	－	－	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留
感覚器	視力障害	－	－	耳鳴、難聴
筋骨格系	下肢痛	－	－	ミオパシー、筋痛、筋脱力､筋痙攣、関節痛
その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	－	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房

発現頻度は、サンディミュン内用液・カプセル・注射液、ネオーラル内用液・カプセルに関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

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) 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では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP上昇（７％前後）の発現が成人（多毛：２～３％、ALP上昇：１％前後）に比べ高かった。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) 本剤とネオーラルを同時に用いることは避けること。〔ネオーラルは本剤と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、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) 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（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[3,4]

(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本剤と同量のネオーラル又は本剤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、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	ネオーラル	サンディミュン	変化率（%）
$AUC_{0\text{-}12hr}$/Dose (ng·hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
Cmax/Dose（ng/mL/mg）	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
Cmin/Dose（ng/mL/mg）	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
Tmax（hr）	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

（平均値±S.D.）

(2) 本剤で維持療法中の腎移植患者で、本剤に吸収不良を示す20例に、それまで服用していた本剤と同量のネオーラル又は本剤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、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 $AUC_{1\text{-}5hr}$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	ネオーラル	サンディミュン	変化率（%）
$AUC_{0\text{-}12hr}$/Dose (ng·hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
Cmax/Dose（ng/mL/mg）	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
Cmin/Dose（ng/mL/mg）	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
Tmax（hr）	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

（平均値±S.D.）

2．代謝[5~7]

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

（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^{3}H-シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6％で、未変化体としては投与量の0.1％であった（96時間値）。

（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[9~15]

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

2．肝移植における拒絶反応の抑制

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

3．心移植における拒絶反応の抑制[16,17]

①ネオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会（ISHLT）の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオーラル群42.6％（80例/188例）、サンディミュン群41.7％（80例/192例）であった。また、生存率はネオーラル群93.1％（175例/188例）、サンディミュン群92.7％（178例/192例）であった。移植後6ヵ月までに7.1％（27例/380例）の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶（12例）、敗血症（4例）、悪性腫瘍（2例）であった。（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[18,19]

①片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における1年生存率は、それぞれ87％及び76％、2年生存率はそれぞれ87％及び73％であった。入院中に8％（11例/131例）の患者が死亡したが、その原因は敗血症（3例）、心臓病（3例）、アスペルギルス感染（2例）、原因不明の成人呼吸窮迫症候群（2例）、気道合併症（1例）であった。（外国人のデータ）

**②片肺又は両肺移植患者44例をATG（抗胸腺細胞免疫グロブリン）群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23％（5例/22例）、非ATG群で55％（12例/22例）とATG群で有意（p=0.03）に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68％及び64％、非ATG群では73％及び68％であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。（外国人のデータ）

5．膵移植における拒絶反応の抑制[20,21]

①膵腎同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5％、88.9％及び79.5％であった。また、移植膵の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9％、78.9％及び68.4％、移植腎では、それぞれ88.4％、81.0％及び63.5％であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害（46％）、敗血症（16％）、悪性腫瘍（13％）であった。（外国人のデータ）

②膵腎同時移植患者50例をATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植膵に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36％（9例/25例）、非ATG群76％（19例/25例）とATG群で有意（p<0.01）に少なかった。（外国人のデータ）

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[22]

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

7．ベーチェット病[23]

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

8．乾癬[24~26]

乾癬患者に対する本剤の改善率は尋常性乾癬84.3％（295例/350例）、膿疱性乾癬83.3％（20例/24例）、乾癬性紅皮症77.8％（14例/18例）、関節症性乾癬92.9％（13例/14例）、合計84.2％（342例/406例）であった。

9．再生不良性貧血、赤芽球癆[27]

再生不良性貧血患者29例及び赤芽球癆患者10例に対する有効率はそれぞれ24.1％（7例/29例）及び60.0％（6例/10例）であった。

10. ネフローゼ症候群[28]

頻回再発型の患者に対する本剤の有効率は小児61.2%（30例/49例）、成人46.2%（12例/26例）であった。また、ステロイド抵抗性の患者に対する有効率は小児65.2%（15例/23例）、成人60.0%（24例/40例）であった。

【薬 効 薬 理】

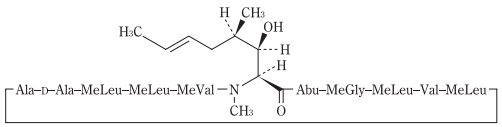
本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。

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）、膵（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。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



Abu＝(2*S*)-2-アミノ酪酸
MeGly＝*N*-メチルグリシン
MeLeu＝*N*-メチルロイシン
MeVal＝*N*-メチルバリン

一般名：シクロスポリン（Ciclosporin）

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

分子式：$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

分子量：1202.61

性　状：白色の粉末で、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】

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。

【包　　装】

サンディミュンカプセル25mg　100カプセル（両面アルミニウムPTP）
サンディミュンカプセル50mg　100カプセル（両面アルミニウムPTP）

【主 要 文 献】

**1）社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用（201583試験）〔20160747〕
**2）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ETB115E1201試験）〔20170501〕
3）高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.),5,1999 〔SIMJ15603〕
4）高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.),25,1999 〔SIMJ15604〕
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.：Cyclosporin A；Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A 35,1982 〔SIMM00315〕
9）吉村了勇ほか：移植 23(6),582,1988 〔SIMJ02660〕
10）高原史郎ほか：腎と透析 25(6),1067,1988 〔SIMJ02607〕
11）高橋公太ほか：腎と透析 25(6),1073,1988 〔SIMJ02608〕
12）柏原英彦ほか：今日の移植 1(3),285,1988 〔SIMJ02730〕
13）深尾立ほか：今日の移植 2(2),185,1989 〔SIMJ03259〕
14）打田和治ほか：移植 24(4),331,1989 〔SIMJ03468〕
15）坂本薫ほか：今日の移植 2(3),257,1989 〔SIMJ03299〕
16）Eisen,H.J.et al.：Transplantation 68(5),663,1999〔SIMM30186〕
17）Olivari,M.T.et al.：Circulation 82(5/Suppl.IV),276,1990 〔SIMM11320〕
18）Cooper,J.D.et al.：J.Thorac.Cardiovasc.Surg.107(2),460,1994 〔SIMS00510〕
19）Palmer,S.M.et al.：Chest 116,127,1999 〔SIMM29876〕
20）Odorico,J.S.et al.：Clinical Transplants 1997 157,1998 〔SIMS00511〕
21）Cantarovich,D.et al.：Kidney Int.54(4),1351,1998 〔SIMM28226〕
22）手島博文ほか：今日の移植 2(1),87,1989 〔SIMJ03228〕
23）稲葉午朗ほか：新薬と臨床 38(1),10,1989 〔SIMJ02975〕
24）中川秀己ほか：西日本皮膚科 53(1),118,1991 〔SIMJ05073〕
25）中川秀己ほか：西日本皮膚科 53(3),583,1991 〔SIMJ05354〕
26）上出良一ほか：西日本皮膚科 53(4),824,1991 〔SIMJ05509〕
27）北村聖ほか：臨床血液 36(3),175,1995 〔SIMJ09646〕
28）東條静夫ほか：腎と透析 37(3),565,1994 〔SIMJ09018〕

【文献請求先】

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
＊〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

（36-1,17）

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
＊東京都港区虎ノ門 1－23－1

7417746　D00000

＊＊2017年８月改訂（第21版）
＊2015年３月改訂

日本標準商品分類番号 873999

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、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ネオーラル®内用液10%
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10%　：22100AMX01780000 10mgカプセル：21200AMY00062000 25mgカプセル：21200AMY00063000 50mgカプセル：21200AMY00064000	
		内用液10%	10mg・25mg・50mg カプセル
	薬価収載	2009年９月	2000年５月
	販売開始	2000年５月	
	国際誕生	1993年２月	
＊	再審査結果	2012年10月	
＊＊	効能追加	2017年８月	

NOVARTIS

【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、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）】

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）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、バニプレビル、グラゾプレビルを投与中の患者（「３．相互作用」の項参照）
4．肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「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）】

神経ベーチェット病の患者〔神経ベーチェ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10%	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
	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	
	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	
	大きさ(約)	長径：8.9mm　短径：6.7mm　質量：0.2g	
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	
	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	
	大きさ(約)	長径：14mm　短径：8.2mm　質量：0.4g	
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	
	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	

®登録商標

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

〈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) 再生不良性貧血患者に投与する場合には、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。また、寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。
(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。

【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９～12mg/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、膵移植の場合
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．小腸移植の場合
通常、シクロスポリンとして１日量14～16mg/kgを１日２回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は１日量５～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植１日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。
5．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。
6．ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合
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。
7．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。
**8．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、患者の状態により適宜増減する。
9．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。
10．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。
11．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)ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、**副作用の発現**を防ぐため、１ヵ月に１回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
(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、本剤の投与量及び投与期間について、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。
(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】

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) 膵機能障害のある患者〔膵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療法を含む紫外線療法中の患者（「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・膵機能障害等**の副作用が起こることがあるので、頻回に**臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST（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．副作用(1)重大な副作用」の項参照）
(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) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
(7) 他の免疫抑制剤と併用する場合は、**過度の免疫抑制**により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるので、十分注意すること。
(8) 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。
(9) 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
(10) 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
(11) ベーチェット病患者において、**神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）**の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。
(12) 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。
(13) 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。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

＊＊＊(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）（プログラフ）	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン（リバロ） ロスバスタチン（クレストール）	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。
アリスキレン（ラジレス）	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。
アスナプレビル（スンベプラ）	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。
バニプレビル（バニヘップ） グラゾプレビル（グラジナ）	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	

**(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療法を含む紫外線療法	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 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 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。
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	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
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 コビシスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール ブロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル スチリペントール	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
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 カルベジロール ヒドロキシクロロキン メトロニダゾール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド ランレオチド パシレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
テルビナフィン		機序は不明である。
エトラビリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
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 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。
エゼチミブ		機序は不明である。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤又はパリタプレビルの血中濃度が上昇する可能性があるので、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。	リトナビルのCYP3A4阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスポーター阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスポーター、乳癌耐性蛋白及びP糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる。
コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン チカグレロル レンバチニブ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
リファキシミン	リファキシミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白、CYP3A4、有機アニオントランスポーター阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある。
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レパグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。
カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST（GOT）及びALT（GPT）の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。
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。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンブリセンタン	本剤との併用によりアンブリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	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。
ブロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
外用活性型ビタミンD_3製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD_3による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告[1]及び高値を示したとの報告[2]がある。	機序は不明である。

＊＊＊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。

ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験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は以下のとおりである。

腎移植　2,414例中、何らかの副作用が報告されたのは662例（27.4%）で、主なものは腎障害219件（9.1%）、肝障害118件（4.9%）、多毛107件（4.4%）、振戦103件（4.3%）、糖尿・高血糖87件（3.6%）、高血圧・血圧上昇74件（3.1%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

肝移植　50例中、何らかの副作用が報告されたのは14例（28.0%）で、主なものはBUN増加4件（8.0%）、多毛3件（6.0%）、歯肉肥厚2件（4.0%）、高血圧2件（4.0%）、血小板減少症2件（4.0%）、発熱2件（4.0%）等であった。

（承認時まで及び2003年3月31日までの集計）

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

（再審査終了時までの集計）

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

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

（再審査終了時までの集計）

骨髄移植　218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例（57.8%）で、主なものは腎障害54件（24.8%）、多毛47件（21.6%）、高血圧9件（4.1%）、振戦9件（4.1%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

ベーチェット病　442例中、何らかの副作用が報告されたのは308例（69.7%）で、主なものは多毛83件（18.8%）、腎障害64件（14.5%）、肝障害44件（10.0%）、BUN増加43件（9.7%）、熱感41件（9.3%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

乾癬　1,756例中、何らかの副作用が報告されたのは454例（25.9%）で、主なものは高血圧・血圧上昇129件（7.3%）、多毛46件（2.6%）、BUN増加35件（2.0%）、血中クレアチニン増加24件（1.4%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

再生不良性貧血、赤芽球癆　418例中、何らかの副作用が報告されたのは204例（48.8%）で、主なものは腎障害34件（8.1%）、血中クレアチニン増加30件（7.2%）、BUN増加23件（5.5%）、多毛21件（5.0%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

非重症例を含む再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、ATG（抗胸腺細胞免疫グロブリン）、シクロスポリン及びエルトロンボパグの3剤を併用した結果、10例中、何らかの副作用が報告されたのは8例（80.0%）で、主なものは悪心3例（30.0%）、頭痛3例（30.0%）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

ネフローゼ症候群　1,477例中、何らかの副作用が報告されたのは362例（24.5%）で、主なものは高血圧・血圧上昇64件（4.3%）、多毛56件（3.8%）、腎障害47件（3.2%）、血中クレアチニン増加32件（2.2%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

全身型重症筋無力症　122例中、何らかの副作用が報告されたのは60例（49.2%）で、主な副作用は高血圧・血圧上昇16例（13.1%）、多毛症7例（5.7%）、腎機能障害4例（3.3%）、血中クレアチニン増加4例（3.3%）、脱毛症4例（3.3%）等であった。

（使用成績調査終了時までの集計）

アトピー性皮膚炎　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）

小腸移植、非感染性ぶどう膜炎、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みられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕また、**器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）**があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤（「3．相互作用」の項参照）との併用により起こりやすい。〕（5%以上）
なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

2) **肝障害、肝不全**：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
（1%～5%未満）

3) **可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：**可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**があらわれることがあるので、**全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等**の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。
（1%未満）

4) **神経ベーチェット病症状**：ベーチェット病患者において神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
（ベーチェット病患者での頻度：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、帯状疱疹等）を併発することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%～5%未満）

6) **進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明）

7) **BKウイルス腎症**：BKウイルス腎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）

8) **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。
（1%未満）

9) **血栓性微小血管障害**：**溶血性尿毒症症候群**（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（1%未満）、**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状**（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、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。

10) **溶血性貧血、血小板減少**（各1%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。

11) **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。（1%未満）

12) **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があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（1%未満）

13) **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

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	5％以上	1％～5％未満	1％未満
過敏症	－	－	－	発疹
循環器	－	－	血圧上昇	－
血液	－	－	－	貧血、白血球減少
消化器	－	－	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感
皮膚	－	多毛	－	脱毛、ざ瘡
精神神経系	片頭痛	－	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害
代謝異常	－	－	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留
感覚器	視力障害	－	－	耳鳴、難聴
筋骨格系	下肢痛	－	－	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛
その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	－	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房

発現頻度は、ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

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（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32％）に比べ小児（26～41％）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18％）、ALP上昇（7％前後）の発現が成人（多毛：2～3％、ALP上昇：1％前後）に比べ高かった。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（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[3～6]

(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、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	ネオーラル	サンディミュン	変化率（％）
$AUC_{0\text{-}12hr}$/Dose (ng･hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
Tmax (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、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
Cmax/Dose（ng/mL/mg）	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
Cmin/Dose（ng/mL/mg）	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
Tmax（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[7~9]

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

3．排泄[10]

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。腎機能が保たれている患者に^{3}H-シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6％で、未変化体としては投与量の0.1%であった（96時間値）。（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[11,12]

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[13~15]

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上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[16,17]

①ネオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会（ISHLT）の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオーラル群42.6%（80例/188例）、サンディミュン群41.7%（80例/192例）であった。また、生存率はネオーラル群93.1%（175例/188例）、サンディミュン群92.7%（178例/192例）であった。移植後6ヵ月までに7.1%（27例/380例）の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶（12例）、敗血症（4例）、悪性腫瘍（2例）であった。（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[18,19]

①片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に8％（11例/131例）の患者が死亡したが、その原因は敗血症（3例）、心臓病（3例）、アスペルギルス感染（2例）、原因不明の成人呼吸窮迫症候群（2例）、気道合併症（1例）であった。（外国人のデータ）

**②片肺又は両肺移植患者44例をATG（抗胸腺細胞免疫グロブリン）群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%（5例/22例）、非ATG群で55%（12例/22例）とATG群で有意（p＝0.03）に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。（外国人のデータ）

5．膵移植における拒絶反応の抑制[20,21]

①膵腎同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%であった。また、移植膵の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害（46%）、敗血症（16%）、悪性腫瘍（13%）であった。（外国人のデータ）

②膵腎同時移植患者50例をATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植膵に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%（9例/25例）、非ATG群76%（19例/25例）とATG群で有意（p<0.01）に少なかった。（外国人のデータ）

6．小腸移植における拒絶反応の抑制[22,23]

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

7．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[24]

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。

8．ベーチェット病[25]

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。

9．乾癬[26,27]

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。

****10. 再生不良性貧血、赤芽球癆**[2,28,29]

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

**②中等症以上のATG未治療の再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、ATG、シクロスポリン及びエルトロンボパグの3剤を併用した結果、奏効率は70.0%（7例/10例）であった。なお、奏効率は寛解（輸血非依存かつ血球数の改善）が得られた患者の割合と定義した。

**③中等症以上かつ血小板数30,000/μL未満のATG治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、シクロスポリン投与中の患者の75.0%（6例/8例）に投与開始26週時に血液学的反応率の改善が認められた。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善〔血小板数が≥20,000/μL増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が≥1.5g/dL増加（投与前値が9g/dL未満の場合）又は赤血球輸血量の減少、好中球数が≥100%(投与前値が500/μL未満の場合)又は≥500/μL増加のうち、1つ以上該当〕を認めた患者の割合と定義した。

11. ネフローゼ症候群[30]

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。

12. アトピー性皮膚炎[31]

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

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

重症度スコア：4項目の臨床所見（紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化）を8ヵ所の身体部分ごとに4段階（0－3）で点数化（最大値96）
罹病範囲スコア：8ヵ所の身体部分（全身に対する比率）ごとに4段階（0、1/3、2/3、3/3）で点数化（最大値100）

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。

13. 腎移植特別調査のまとめ[32]

サンディミュンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71%（13例/276例）で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は174.10±3.38mg/日（3.18±0.07mg/kg/日）から165.55±2.78mg/日（3.00±0.05mg/kg/日）と有意に低下した（$p<0.001$）。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した（$p<0.05$）が、AUC、Cmaxに有意差は認められなかった。また、切り換え症例における移植腎の生着を有効とした有効率は99.6%（275例/276例）であった。

項目	症例数	切り換え前 （平均値±S.E.）	切り換え後 （平均値±S.E.）
血中トラフ値（ng/mL）	262	97.80±2.56	91.96±2.51※
Cmax（ng/mL）	41	502.91±43.20	546.69±30.41
AUC（ng·h/mL）	10	1,471.46±329.77	1,411.06±235.94

※$p<0.05$（t検定：切り換え前と切り換え後の比較）

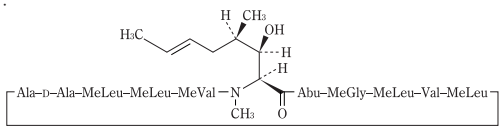
【薬効薬理】

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）、膵（イヌ）、小腸（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療（ラット）効果を示す。
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：



Abu＝(2*S*)-2-アミノ酪酸
MeGly＝*N*-メチルグリシン
MeLeu＝*N*-メチルロイシン
MeVal＝*N*-メチルバリン

一般名：シクロスポリン（Ciclosporin）
化学名：*cyclo*{-[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylaminooct-6-enoyl]-L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl-}
分子式：$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$
分子量：1202.61
性　状：白色の粉末で、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。

【包　　装】

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

【主要文献】

** 1）社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用（201583試験）〔20160747〕
** 2）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ETB115E1201試験）〔20170501〕
3）高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.),5,1999〔SIMJ15603〕
4）高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.),25,1999〔SIMJ15604〕
5）社内資料：肝移植患者における安全性、耐容性及び薬物動態学的プロフィール〔SIMU01002〕
6）社内資料：高脂肪食の薬物動態に対する影響〔SIMU01003〕
7）Kronbach,T.et al.：Clin.Pharmacol.Ther.43(6),630,1988〔SIMM06322〕
8）Combalbert,J.et al.：Drug Metab.Dispos.17(2),197,1989〔SIMM08003〕
9）Wood,A.J.et al.：Transplant.Proc.15(4)(Suppl.1/2),2409,1983〔SIMM00849〕
10）Beveridge,T.：Cyclosporin A；Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A 35,1982〔SIMM00315〕
11）打田和治ほか：今日の移植 12(Suppl.),65,1999〔SIMJ15606〕
12）岡崎肇ほか：今日の移植 12(Suppl.),79,1999〔SIMJ15607〕
13）橋倉泰彦ほか：今日の移植 12(Suppl.),99,1999〔SIMJ15609〕
14）橋倉泰彦ほか：今日の移植 12(Suppl.),109,1999〔SIMJ15610〕
15）猪股裕紀洋ほか：今日の移植 12(Suppl.),117,1999〔SIMJ15611〕
16）Eisen,H.J.et al.：Transplantation 68(5),663,1999〔SIMM30186〕
17）Olivari,M.T.et al.：Circulation 82(5/Suppl.IV),276,1990〔SIMM11320〕
18）Cooper,J.D.et al.：J.Thorac.Cardiovasc.Surg.107(2),460,1994〔SIMS00510〕
19）Palmer,S.M.et al.：Chest 116(1),127,1999〔SIMM29876〕
20）Odorico,J.S.et al.：Clinical Transplants 1997 157,1998〔SIMS00511〕
21）Cantarovich,D.et al.：Kidney Int.54(4),1351,1998〔SIMM28226〕
22）Grant,D.et al.：Lancet 335,181,1990〔SIMM09336〕
23）Jan,D.et al.：J.Pediatr.Surg.34(5),841,1999〔SIMM29599〕
24）村田誠ほか：今日の移植 12(Suppl.),87,1999〔SIMJ15608〕
25）Fujino,Y.et al.：Jpn.J.Ophthalmol.43(4),318,1999〔SIMJ15128〕
26）原田昭太郎ほか：西日本皮膚科 60(6),832,1998〔SIMJ14285〕
27）原田昭太郎ほか：西日本皮膚科 60(6),842,1998〔SIMJ14286〕
28）溝口秀昭ほか：Biotherapy 12(11),1459,1998〔SIMJ14215〕

＊＊29）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ETB115E1202試験）〔20170502〕
30）小山哲夫ほか：腎と透析 45(6),823,1998〔SIMJ14271〕
31）ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会：臨床皮膚科 63(1),73,2009〔SIMJ29904〕
32）社内資料：ネオーラルの腎移植に対する特別調査〔SIMU01035〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
＊〒105-6333 東京都港区虎ノ門１-23-１

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
＊東京都港区虎ノ門１－２３－１

7417658　D00000

＊＊2017年11月改訂（第8版、～～参照）
＊2015年４月改訂

日本標準商品分類番号
871319

	承認番号	21700AMZ00749000
	薬価収載	2005年12月
	販売開始	2006年１月
	国際誕生	1982年12月
**	再審査結果	2017年６月

春季カタル治療剤

＊**劇薬、処方箋医薬品**（注意－医師等の処方箋により使用すること）

パピロック®ミニ点眼液0.1%

PAPILOCK® Mini ophthalmic solution 0.1%

シクロスポリン点眼液

貯　　法：気密容器、遮光、室温保存
使用期限：外箱、アルミピロー及び容器に記載（３年）
注　　意：取扱い上の注意の項参照

Santen

〔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）眼感染症のある患者［免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある］

〔組成・性状〕

販売名	パピロックミニ点眼液0.1%
有効成分	シクロスポリン
含量（１mL中）	１mg（１本0.4mL中に0.4mg）
添加物	エタノール、エデト酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシル40、ヒプロメロース、pH調節剤
pH	6.5～7.5
浸透圧比	1.0～1.1
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤

〔効能・効果〕

春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

眼瞼結膜巨大乳頭の増殖が認められ抗アレルギー剤により十分な効果が得られないと判断した場合に使用すること。

〔用法・用量〕

通常、１回１滴、１日３回点眼する。

＊＊〔使用上の注意〕

1.重要な基本的注意

1）本剤の使用は、春季カタルの治療法に精通している医師のもとで行うこと。
2）本剤投与により感染症が発現又は増悪するおそれがあり、他の免疫抑制作用を有する薬剤との併用時には、その可能性がさらに高まるおそれがあるので十分注意すること。
3）本剤を長期にわたり投与する場合には観察を十分に行い、漫然と投与しないよう慎重に行うこと。また、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2.副作用

承認時

総症例45例中、副作用が認められたのは９例（20.0%）であった。主な副作用は、眼刺激感５件（11.1%）、眼そう痒感２件（4.4%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例42例中２例（4.8%）であった。

使用成績調査（再審査終了時）

2006年から2008年までの使用成績調査2,647例中、副作用が認められたのは197例（7.4%）であった。主な副作用は眼刺激感67件（2.5%）、角膜びらん・角膜潰瘍等34件（1.3%）、眼そう痒感18件（0.7%）、流涙12件（0.5%）、眼瞼炎11件（0.4%）等であった。また、６ヵ月を超える長期投与726例において、副作用発現頻度の上昇および種類の変化は認められなかった。副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

3.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

4.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治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット：経口）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。］
2）授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。［授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していない。母乳中へ移行するとの報告がある。］

5.小児等への投与

1）低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験がない。幼児に対しては使用経験が少ない）。
2）経口投与において一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（２～６%）に比べ高い傾向がある。

6.適用上の注意

1）投与経路：点眼用にのみ使用すること。

2)投 与 時：

⑴点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開瞼させ結膜嚢内に点眼し、１～５分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼する。

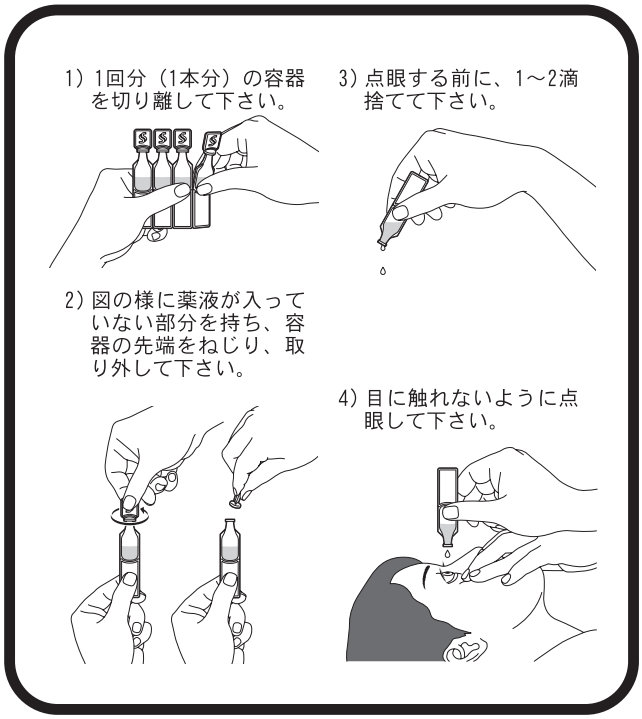
⑵点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取るよう指導すること。

⑶点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。

⑷使用の際は、最初の１～２滴は点眼せずに捨てるよう指導すること（開封時の容器破片除去のため）。

⑸二次汚染防止の保存剤を含有しない、一回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤であるので、使用後の残液は廃棄すること。

使用方法



7.その他の注意

有色ウサギに１日10回、１週間点眼したところ、一過性に前房内フレア値の増加が認められた。また、臨床試験において前房内細胞及びフレアが各45例中１例認められた。

〔薬物動態〕

1.血中濃度[1]

健康成人に0.1%（本剤）あるいは0.5%シクロスポリン点眼液を１回１滴、１日３回、片眼に点眼（各６例）したときの最終点眼１、18時間後の血中シクロスポリン濃度はいずれも定量下限値（25ng/mL）以下であった。

また、別の健康成人（６例）に0.5%シクロスポリン点眼液を１回１滴、１日３回、７日間片眼に連続点眼したときの３、５日目の最終点眼１時間後、及び７日目の最終点眼１、18時間後の血中濃度も同様に定量下限値（25ng/mL）以下であった。

（参考：ラット）

ラットの両眼に0.1%^{3}H-シクロスポリン点眼液を単回点眼したときの全血中$AUC_{0-\infty}$と静脈内投与時$AUC_{0-\infty}$との比較より算出した点眼時の血中移行率は11.3%であった。

2.動物における眼組織内移行[1]

（参考：ウサギ）

白色ウサギに0.05%^{3}H-シクロスポリン点眼液を単回点眼すると角膜、結膜等の外眼部組織に高度に分布し、房水、虹彩・毛様体、水晶体、硝子体等の内眼部組織への移行はわずかであった。

白色ウサギに0.05%^{3}H-シクロスポリン点眼液を１日３回、７日間反復点眼すると10回までの点眼で眼組織中濃度はほぼ定常状態に達した。

3.代謝

本剤は主として代謝酵素チトクロームP450 3A（CYP3A）系で代謝される[2]。従って、本酵素で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

4.動物における排泄

（参考：ラット）

ラットに0.1%^{3}H-シクロスポリン点眼液を単回点眼したとき、点眼後96時間までに尿中に3.1%及び糞中に92.1%が排泄された[3]。また、胆管にカニュレーションを施したラットに0.1%^{3}H-シクロスポリン点眼液を点眼したところ、点眼後72時間までに胆汁中に11.7%、尿中に3.3%及び消化管内容物を含めた糞中に74.9%が排泄された[1]。

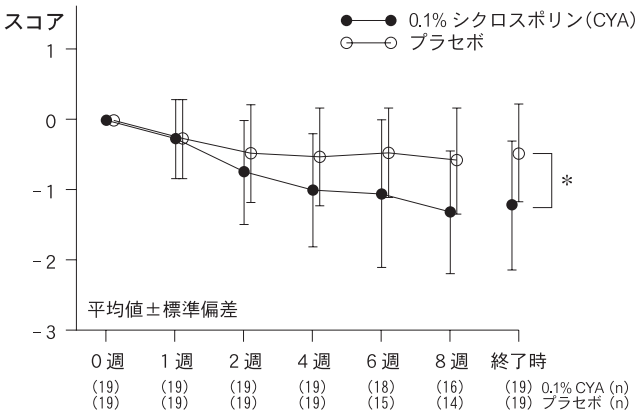
〔臨床成績〕

1.単剤による試験（非盲検試験）[1,4]

春季カタル患者（９～33歳）を対象に実施した前期第Ⅱ相試験において、57.1%（8/14例）の改善率（全般改善度「改善」以上）が認められた。

2.第Ⅱ/Ⅲ相試験（抗アレルギー点眼液への上乗せプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験）[5]

抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタル患者（７～39歳）を対象に実施した第Ⅱ/Ⅲ相試験（抗アレルギー点眼液併用条件下）において、プラセボ群に比し有意な眼瞼結膜乳頭所見スコアの改善が認められた。



＊：p＝0.008（対応のないt検定）

図　眼瞼結膜乳頭所見スコアの平均変化量の推移

〔薬効薬理〕

1.サイトカイン産生抑制作用[1]

シクロスポリンは*in vitro*においてヒト末梢血由来単核球からのサイトカイン（IL-2、IL-4、IL-5、IFN-γ）産生を抑制した（IC_{50}値：0.021～0.173μM）。

2.実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する作用[6]

1）シクロスポリンの点眼は、即時型アレルギー性結膜炎モデルにおいて0.1%以上の濃度で結膜組織からのヒスタミン遊離を抑制した（モルモット）。

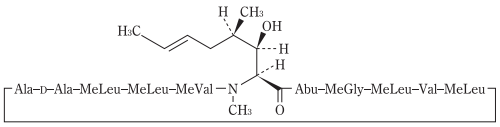
2）シクロスポリンの点眼は、遅延型アレルギー性結膜炎モデルにおいて0.05%以上の濃度で結膜組織への好中球浸潤を抑制した（モルモット）。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：シクロスポリン（Ciclosporin）

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

構造式：



Abu＝(2*S*)-2-アミノ酪酸
MeGly＝*N*-メチルグリシン
MeLeu＝*N*-メチルロイシン
MeVal＝*N*-メチルバリン

分子式：$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

分子量：1202.61

性　状：本品は白色の粉末である。
本品はアセトニトリル、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〕

1. アルミピロー包装開封後は、遮光、室温保存し、６ヵ月以内に使用すること。添付の遮光用投薬袋に入れて２～８℃に保存した場合には、１年以内に使用すること。（光及び酸素により分解される）
なお、アルミピロー包装を開封した製品から先に使用すること。
2. 液が白濁した場合は使用しないこと。
3. 本剤は品質保証上、アルミピロー包装に脱酸素剤を封入してあるので、誤飲に注意すること。

〔包　装〕

プラスチック点眼容器　0.4mL×90本
（アルミピロー１袋30本入り×３袋）

〔主要文献及び文献請求先〕

＜主要文献＞

1）椎　大介他：眼薬理 **20**, 12（2006）〔**59350**〕
2）Christians U and Sewing KF.：Pharmacol. Ther., **57**, 291（1993）〔**58247**〕
3）ラットにおける0.1%^{3}H-シクロスポリン点眼液点眼後の尿糞および呼気中排泄ならびに屍体中残存率，参天製薬㈱社内資料〔**58253**〕
4）DE-076点眼液の春季カタルを対象とした前期第Ⅱ相臨床試験，参天製薬㈱社内資料〔**58255**〕
5）大橋裕一他：あたらしい眼科 **24**, 1537（2007）〔**58256**〕
6）椎　大介他：あたらしい眼科 **23**, 925（2006）〔**59231**〕

＜文献請求先・製品に関するお問い合わせ先＞

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

参天製薬株式会社　医薬事業部　医薬情報室
〒533-8651（個別郵便番号）　大阪市東淀川区下新庄3-9-19
TEL 0120-921-839　06-6321-7056
受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日を除く）

製造販売元 参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4−20