

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

免疫抑制剤  
(カルシニューリンインヒビター)  
シクロスポリンカプセルシクロスポリンカプセル  
10mg/25mg/50mg 「トーワ」

CICLOSPORIN CAPSULES 10mg “TOWA” / CAPSULES 25mg “TOWA” / CAPSULES 50mg “TOWA”

販 売 名	シクロスポリンカプセル 10mg 「トーワ」	シクロスポリンカプセル 25mg 「トーワ」	シクロスポリンカプセル 50mg 「トーワ」
剤 形	軟カプセル剤		
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規 格 ・ 含 量	1 カプセル中 日局 シクロスポリン 10mg 含有	1 カプセル中 日局 シクロスポリン 25mg 含有	1 カプセル中 日局 シクロスポリン 50mg 含有
一 般 名	和名：シクロスポリン (JAN) 洋名：Ciclosporin (JAN、INN)		
製造販売承認年月日	2011年 1月 14日		
薬価基準収載年月日	2012年 6月 22日		
販売開始年月日	2012年 6月 22日		
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社		
医薬情報担当者の 連 絡 先			
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 <a href="https://med.towayakuhin.co.jp/medical/">https://med.towayakuhin.co.jp/medical/</a>		

本IFは2022年2月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはP D F等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 排泄	30
1. 開発の経緯	1	8. トランスポーターに関する情報	30
2. 製品の治療学的特性	1	9. 透析等による除去率	30
3. 製品の製剤学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	30
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	11. その他	30
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1		
6. RMP の概要	1		
II. 名称に関する項目	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31
1. 販売名	2	1. 警告内容とその理由	31
2. 一般名	2	2. 禁忌内容とその理由	31
3. 構造式又は示性式	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
4. 分子式及び分子量	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5. 化学名（命名法）又は本質	2	5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
III. 有効成分に関する項目	3	7. 相互作用	33
1. 物理化学的性質	3	8. 副作用	39
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	10. 過量投与	41
IV. 製剤に関する項目	4	11. 適用上の注意	41
1. 剤形	4	12. その他の注意	41
2. 製剤の組成	5		
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	IX. 非臨床試験に関する項目	42
4. 力価	5	1. 薬理試験	42
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	2. 毒性試験	42
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	X. 管理的事項に関する項目	43
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10	1. 規制区分	43
9. 溶出性	11	2. 有効期間	43
10. 容器・包装	16	3. 包装状態での貯法	43
11. 別途提供される資材類	17	4. 取扱い上の注意	43
12. その他	17	5. 患者向け資材	43
V. 治療に関する項目	18	6. 同一成分・同効薬	43
1. 効能又は効果	18	7. 国際誕生年月日	43
2. 効能又は効果に関連する注意	18	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	43
3. 用法及び用量	18	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	44
4. 用法及び用量に関連する注意	19	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	46
5. 臨床成績	20	11. 再審査期間	46
VI. 薬効薬理に関する項目	24	12. 投薬期間制限に関する情報	46
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24	13. 各種コード	46
2. 薬理作用	24	14. 保険給付上の注意	46
VII. 薬物動態に関する項目	25		
1. 血中濃度の推移	25	XI. 文献	47
2. 薬物速度論的パラメータ	29	1. 引用文献	47
3. 母集団（ポピュレーション）解析	29	2. その他の参考文献	48
4. 吸収	29		
5. 分布	29	XII. 参考資料	48
6. 代謝	30	1. 主な外国での発売状況	48
		2. 海外における臨床支援情報	48
		XIII. 備考	49
		1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	49
		2. その他の関連資料	50

## 略語表

略語	略語内容
GVHD	移植片対宿主病
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中薬物濃度
ISHLT	国際心肺移植学会
ATG	抗胸腺細胞免疫グロブリン
ALP	アルカリフォスファターゼ
LDH	乳酸脱水素酵素
NFAT	nuclear factor of activated T cell
EAU	実験的自己免疫性ブドウ膜炎
GBM	糸球体基底膜
NAG	N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ
Cmin	最低血中薬物濃度
Tmax	最高血中薬物濃度到達時間
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
CYP	チトクロム P450
AUC <sub>0-12hr</sub>	血中濃度-時間曲線下面積 (0~12 時間)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
PUVA	psoralen ultra violet A
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
CK	クレアチンキナーゼ
CT	コンピュータ断層撮影 (Computed Tomography)
MRI	核磁気共鳴画像
PML	進行性多巣性白質脳症
HUS	溶血性尿毒症症候群
TTP	血栓性血小板減少性紫斑病

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

シクロスポリンカプセルは免疫抑制剤（カルシニューリンインヒビター）であり、本邦では 1985 年から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品としてシクロスポリンカプセル 10mg/25mg/50mg 「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2011 年 1 月にそれぞれ承認を取得、2012 年 6 月に発売した。

## 2. 製品の治療学的特性

**有効性：**シクロスポリンカプセル 10mg/25mg/50mg 「トーワ」は、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制、ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）、尋常性乾癬（皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬、再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）、全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）、アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）及び、細胞移植に伴う免疫反応の抑制に対して、有効性が認められている。（「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

**安全性：**次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**重大な副作用：**<効能共通>腎障害、肝障害、肝不全、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中樞神経系障害、感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、BK ウイルス腎症、急性膵炎、血栓性微小血管障害、溶血性貧血、血小板減少、横紋筋融解症、悪性腫瘍、<ベーチェット病>神経ベーチェット病症状、<全身型重症筋無力症>クラーゼ（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

副作用：多毛等（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和 名

シクロスポリンカプセル 10mg 「トowa」

シクロスポリンカプセル 25mg 「トowa」

シクロスポリンカプセル 50mg 「トowa」

#### (2) 洋 名

CICLOSPORIN CAPSULES 10mg “TOWA”

CICLOSPORIN CAPSULES 25mg “TOWA”

CICLOSPORIN CAPSULES 50mg “TOWA”

#### (3) 名称の由来

一般名+剤形+規格（含量）+「トowa」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号）に基づく〕

### 2. 一般名

#### (1) 和 名（命名法）

シクロスポリン（JAN）

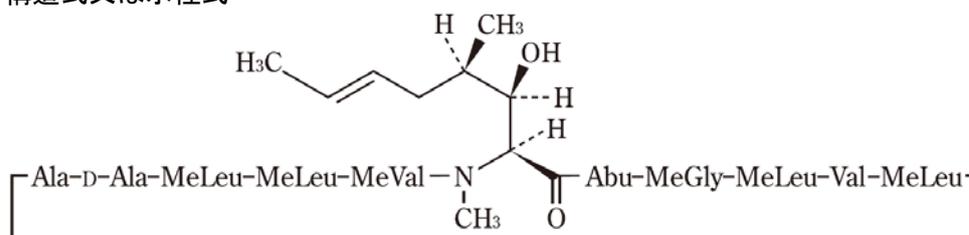
#### (2) 洋 名（命名法）

Ciclosporin（JAN、INN）

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



Abu=(2*S*)-2-アミノ酪酸

MeGly=*N*-メチルグリシン

MeLeu=*N*-メチルロイシン

MeVal=*N*-メチルバリン

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>62</sub>H<sub>111</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub>

分子量：1202.61

### 5. 化学名（命名法）又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
アセトニトリル	1mL 未満	極めて溶けやすい
メタノール	1mL 未満	極めて溶けやすい
エタノール (95)	1mL 未満	極めて溶けやすい
ジエチルエーテル	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
水	10000mL 以上	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

日局「シクロスポリン」の確認試験による

##### 定量法

日局「シクロスポリン」の定量法による

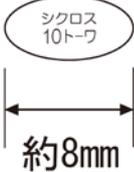
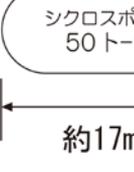
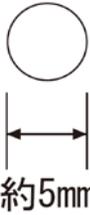
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

販売名	シクロスポリンカプセル 10mg「トーワ」	シクロスポリンカプセル 25mg「トーワ」	シクロスポリンカプセル 50mg「トーワ」
剤形の区別	軟カプセル剤		

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	シクロスポリンカプセル 10mg「トーワ」	シクロスポリンカプセル 25mg「トーワ」	シクロスポリンカプセル 50mg「トーワ」
性状	淡黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤。内容物は微黄色～淡黄色澄明又はわずかに混濁した油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤。内容物は微黄色～淡黄色澄明又はわずかに混濁した油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	淡黄白色不透明の長楕円形の軟カプセル剤。内容物は微黄色～淡黄色澄明又はわずかに混濁した油状の液で、粘性があり特異なおいがある。
本体表示	シクロス 10 トーワ	シクロスポリン 25 トーワ	シクロスポリン 50 トーワ
外形	側面 	側面 	側面 
	断面 	断面 	断面 
質量 (mg)	144	337	602

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

該当しない

#### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	シクロスポリンカプセル 10mg「トーワ」	シクロスポリンカプセル 25mg「トーワ」	シクロスポリンカプセル 50mg「トーワ」
有効成分	1カプセル中 日局 シクロスポリン 10mg 含有	1カプセル中 日局 シクロスポリン 25mg 含有	1カプセル中 日局 シクロスポリン 50mg 含有
添加剤	マクロゴール400、ポリ オキシシル35ヒマシ油、グ リセリン脂肪酸エステ ル、プロピレングリコ ール脂肪酸エステル、無水 エタノール、ポリオキシ エチレン硬化ヒマシ油 60、トコフェロール  カプセル本体：ゼラチン、 コハク化ゼラチン、濃グ リセリン、D-ソルビト ール液、酸化チタン、パラ オキシ安息香酸エチル、 パラオキシ安息香酸プロ ピル	マクロゴール400、ポリ オキシシル35ヒマシ油、グ リセリン脂肪酸エステ ル、プロピレングリコ ール脂肪酸エステル、無水 エタノール、ポリオキシ エチレン硬化ヒマシ油 60、オレイン酸、トコフ ェロール  カプセル本体：ゼラチン、 コハク化ゼラチン、濃グ リセリン、D-ソルビト ール液、酸化チタン、パラ オキシ安息香酸エチル、 パラオキシ安息香酸プロ ピル、黄色三二酸化鉄	マクロゴール400、ポリ オキシシル35ヒマシ油、グ リセリン脂肪酸エステ ル、プロピレングリコ ール脂肪酸エステル、無水 エタノール、ポリオキシ エチレン硬化ヒマシ油 60、オレイン酸、トコフ ェロール  カプセル本体：ゼラチン、 コハク化ゼラチン、濃グ リセリン、D-ソルビト ール液、酸化チタン、パラ オキシ安息香酸エチル、 パラオキシ安息香酸プロ ピル

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 加速試験

シクロスポリンカプセル 10mg 「トーワ」<sup>1)</sup>

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 ヶ月
性状	淡黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤であった。内容物は微黄色のわずかに混濁した油状の液で、粘性があり特異なおいがあった。また、内容物に水を加えて振り混ぜるとき白濁し、放置するとき浮遊物を認めなかった	同左
長径(mm)	7.84~8.24	7.76~8.22
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(分)	9.0~11.0	10.0~12.5
含量(%)	97.6~103.5	97.4~102.7

シクロスポリンカプセル 25mg 「トーワ」<sup>2)</sup>

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 ヶ月
性状	黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤であった。内容物は微黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがあった。また、内容物に水を加えて振り混ぜるとき白濁し、放置するとき浮遊物を認めなかった	同左
長径(mm)	11.90~12.32	12.21~12.52
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(分)	10.5~17.0	11.0~14.5
含量(%)	95.6~102.4	95.0~99.6

シクロスポリンカプセル 50mg 「トーワ」<sup>3)</sup>

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 ヶ月
性状	淡黄白色不透明の長楕円形の軟カプセル剤であった。内容物は微黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがあった。また、内容物に水を加えて振り混ぜるとき白濁し、放置するとき浮遊物を認めなかった	同左
長径(mm)	16.81~17.26	16.92~17.29
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(分)	10.0~15.0	10.0~14.0
含量(%)	96.6~101.3	95.3~100.2

(2) 長期保存試験

シクロスポリンカプセル 10mg 「トーワ」<sup>4)</sup>

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、1 ロット(n=3\*)

試験項目	開始時	3 年
性状	淡黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、長径は約 8mm であった。内容物は微黄色のわずかに混濁した油状の液で、粘性があり特異なおいがあった。また、内容物に水を加えて振り混ぜるとき白濁し、放置するとき浮遊物を認めなかった	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(分)	11.5~13.0	11.0~13.5
含量(%)	100.8~103.3	100.7~103.0

\*：製剤均一性のみ n=1 で実施したデータ

シクロスポリンカプセル 25mg 「トーワ」<sup>5)</sup>

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：室温保存、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	3 年
性状	黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤で、長径は約 12mm であった。内容物は微黄色～淡黄色澄明又はわずかに混濁した油状の液で、粘性があり特異なおいがあった。また、内容物に水を加えて振り混ぜるとき白濁し、放置するとき浮遊物を認めなかった	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(分)	9.5～13.0	12.5～14.5
含量(%)	99.8～100.1	99.1～99.9

シクロスポリンカプセル 50mg 「トーワ」<sup>6)</sup>

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：室温保存、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	3 年
性状	淡黄白色不透明の長楕円形の軟カプセル剤で、長径は約 17mm であった。内容物は微黄色～淡黄色澄明又はわずかに混濁した油状の液で、粘性があり特異なおいがあった。また、内容物に水を加えて振り混ぜるとき白濁し、放置するとき浮遊物を認めなかった	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(分)	10.0～11.5	13.0～15.0
含量(%)	100.3～100.7	98.6～99.5

長期保存試験(室温保存、3 年)の結果、シクロスポリンカプセル 10mg 「トーワ」、シクロスポリンカプセル 25mg 「トーワ」及びシクロスポリンカプセル 50mg 「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性

シクロスポリンカプセル 10mg 「トーワ」<sup>7)</sup>

試験項目	外観	含量	崩壊性
温度 (40℃、3 ヶ月)	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 ヶ月)	変化あり (規格外)*	変化なし	変化なし
光 (60 万 lux・hr)	変化なし	変化なし	変化なし

\*：形状に著しい変化あり(3 ヶ月)

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」の評価基準による。

シクロスポリンカプセル 25mg 「トーワ」<sup>8)</sup>

試験項目	外観	含量	崩壊性
温度 (40℃、3 ヶ月)	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 ヶ月)	変化あり (規格外)*	変化なし	変化なし
光 (60 万 lux・hr)	変化なし	変化なし	変化なし

\*：形状に著しい変化あり(1 ヶ月)

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」の評価基準による。

シクロスポリンカプセル 50mg 「トーワ」<sup>9)</sup>

試験項目	外観	含量	崩壊性
温度 (40℃、3 ヶ月)	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 ヶ月)	変化あり (規格外)*	変化なし	変化なし
光 (60 万 lux・hr)	変化なし	変化なし	変化なし

\*：形状に著しい変化あり(1 ヶ月)

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」の評価基準による。

<参考>日本病院薬剤師会の評価基準

【外観】

変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している

#### (4) PTP 包装における安定性

シクロスポリンカプセル 10mg 「トーワ」<sup>10)</sup>

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：室温保存、1 ロット(n=3)

試験項目		開始時	2 年
性状*1	色調	—	変化なし*2
	形状	—	変化なし*2
崩壊時間(分)		11.5～13.0	11.0～15.5
含量(%)		100.8～103.3	101.6～103.1

\*1：n=1 で実施した試験

\*2：同ロットの PTP 包装+アルミピロー品(室温保存)と比較した。

シクロスポリンカプセル 25mg 「トーワ」<sup>11)</sup>

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：室温保存、1 ロット(n=3)

試験項目		開始時	2 年
性状*1	色調	—	変化なし*2
	形状	—	変化なし*2
崩壊時間(分)		14.0～15.5	15.0～18.0
含量(%)		103.3～103.5	100.1～100.5

\*1：n=1 で実施した試験

\*2：同ロットの PTP 包装+アルミピロー品(室温保存)と比較した。

シクロスポリンカプセル 50mg 「トーワ」<sup>12)</sup>

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：室温保存、1 ロット(n=3)

試験項目		開始時	2 年
性状*1	色調	—	変化なし*2
	形状	—	変化なし*2
崩壊時間(分)		14.5～16.0	13.0～16.5
含量(%)		102.6～103.8	99.6～100.7

\*1：n=1 で実施した試験

\*2：同ロットの PTP 包装+アルミピロー品(室温保存)と比較した。

PTP 包装における安定性試験(室温保存)の結果、シクロスポリンカプセル 10mg 「トーワ」、シクロスポリンカプセル 25mg 「トーワ」及びシクロスポリンカプセル 50mg 「トーワ」は 2 年間安定であることが確認された。

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

### (1) 規格及び試験方法

該当しない

### (2) 生物学的同等性試験

シクロスポリンカプセル 10mg「トーワ」<sup>13)</sup>

シクロスポリンカプセル 10mg「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審審査発第 1124004 号）（以下、ガイドライン）に従い、溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm、100rpm

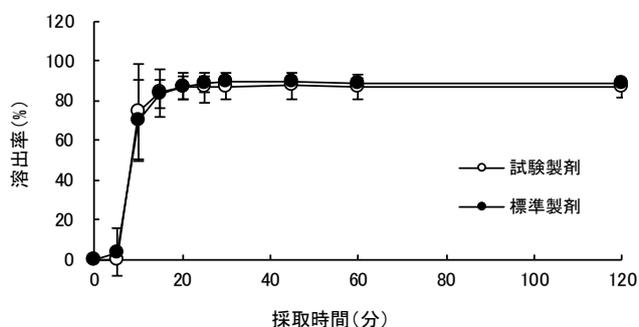
試験製剤：シクロスポリンカプセル 10mg「トーワ」

検体数： n=12

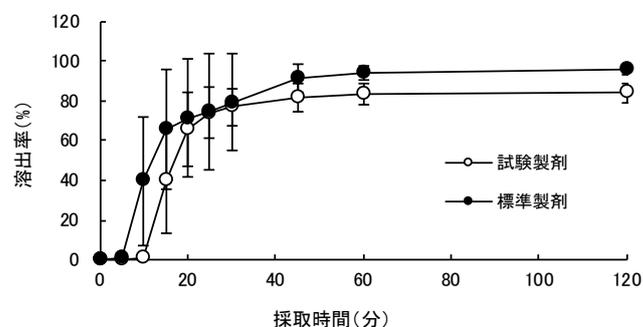
試験法：パドル法

標準製剤：ネオーラル 10mg カプセル

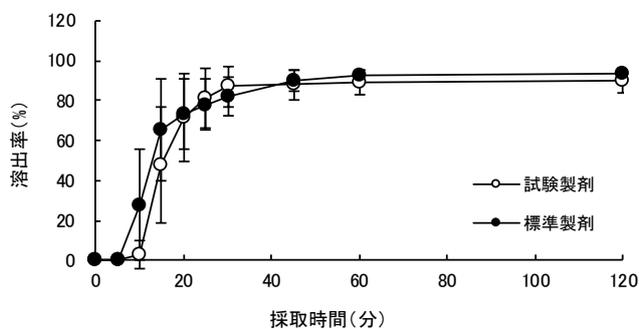
pH1.2, 50rpm, パドル法



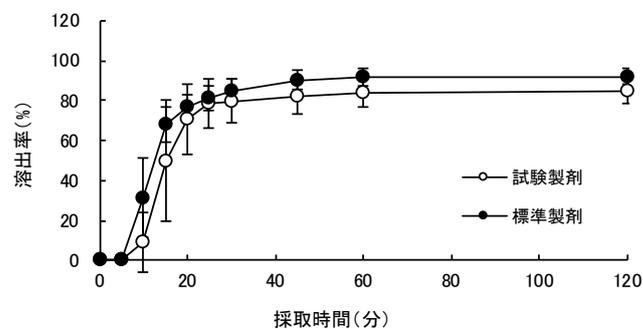
pH5.0, 50rpm, パドル法



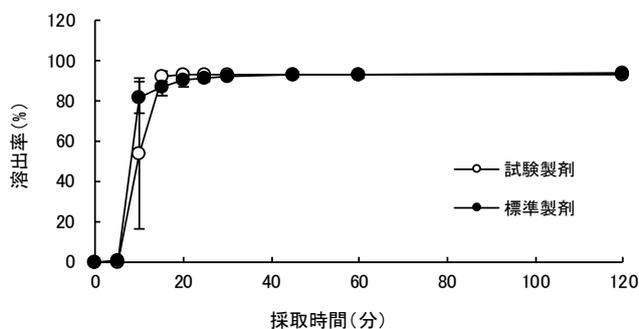
pH6.8, 50rpm, パドル法



水, 50rpm, パドル法



pH5.0, 100rpm, パドル法



試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較（パドル法）

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤		
50	pH1.2*	15	86.6	86.7	-0.1	適
	pH5.0*	7	58.6	60.0	-1.4	適
		25.8	79.4	85.0	-5.6	
	pH6.8*	6.6	52.7	60.0	-7.3	適
		27.2	87.8	85.0	2.8	
	水*	7.7	61.6	60.0	1.6	適
25		81.0	85.0	-4.0		
100	pH5.0*	15	93.3	90.2	3.1	適

\*ラグ時間以降の値を比較した

(n=12)

判定基準

〔pH1.2(50rpm)、pH5.0(100rpm)〕

溶出ラグ時間以降 15 分以内に標準製剤が平均 85%以上溶出する場合：平均溶出ラグ時間の差が 10 分以内である。また、溶出ラグ時間以降試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は、溶出ラグ時間以降 15 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

〔pH5.0、pH6.8、水(各 50rpm)〕

溶出ラグ時間以降 15～30 分に標準製剤が平均 85%以上溶出する場合：平均溶出ラグ時間の差が 10 分以内であり、且つ、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

上記の結果より、溶出条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

従って、シクロスポリンカプセル 10mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

シクロスポリンカプセル 25mg「トーフ」<sup>14)</sup>

シクロスポリンカプセル 25mg「トーフ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号) (以下、ガイドライン) に従い、溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm、100rpm

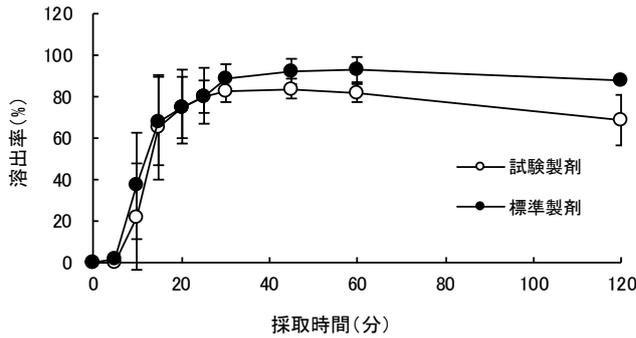
試験製剤：シクロスポリンカプセル 25mg「トーフ」

検体数： n=12

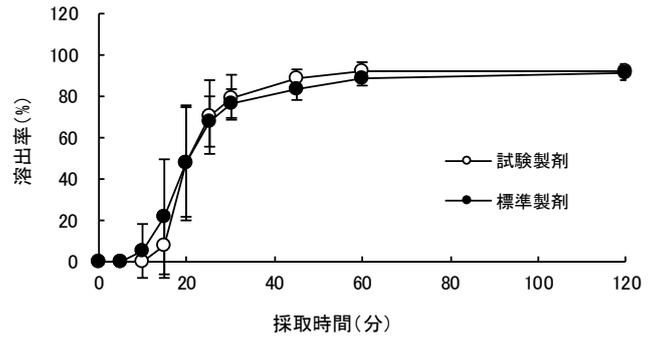
試験法：パドル法

標準製剤：ネオーラル 25mg カプセル

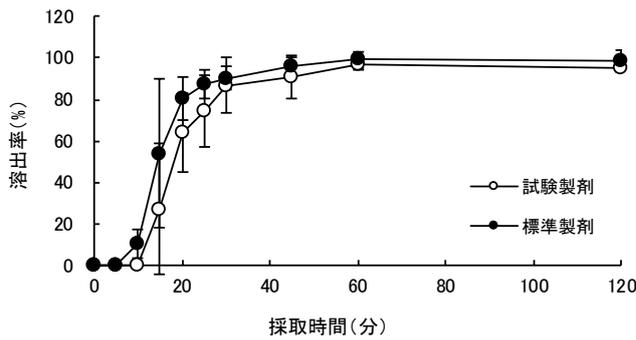
pH1.2, 50rpm, パドル法



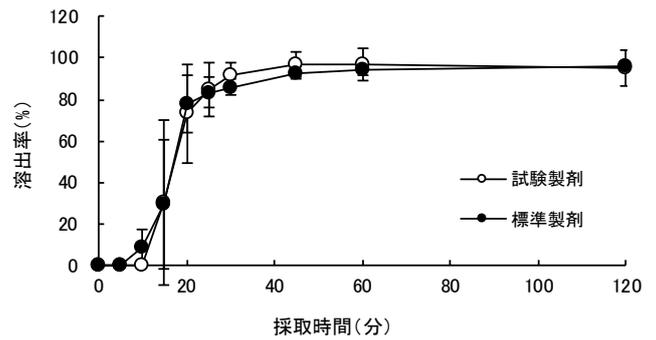
pH5.0, 50rpm, パドル法



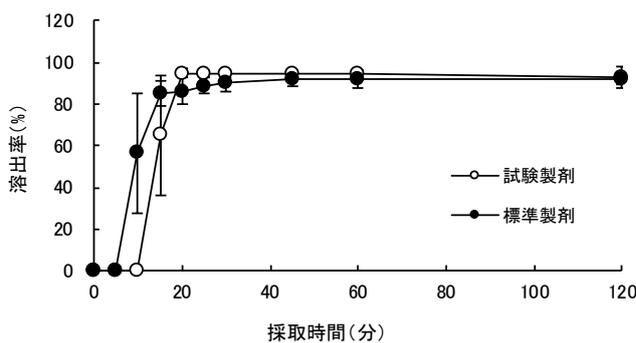
pH6.8, 50rpm, パドル法



水, 50rpm, パドル法



pH5.0, 100rpm, パドル法



試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較（パドル法）

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	f2 値	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
50	pH1.2*	15	75.0	75.2	/	58.7	適
		30	83.3	89.9			
		45	83.3	92.6			
	pH5.0	20	48.4	48.2	0.2	/	適
		60	92.4	89.1	3.3		
	pH6.8*	15	64.1	80.3	/	49.8	適
		30	88.0	82.4			
		45	92.7	87.2			
	水	20	73.2	78.1	-4.9	/	適
30		91.7	85.8	5.9			
100	pH5.0*	15	94.8	86.3	8.5	/	適

\* ラグ時間以降の値を比較した

(n=12)

判定基準

〔pH1.2、pH 6.8、水(各 50rpm)〕

溶出ラグ時間以降 15～30 分に標準製剤が平均 85%以上溶出する場合：平均溶出ラグ時間の差が 10 分以内であり、且つ、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 45 以上である。

〔pH5.0(50rpm)〕

溶出ラグ時間以降 30 分～規定された試験時間以内に標準製剤が平均 85%以上溶出する場合：標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 45 以上である。

〔pH5.0(100rpm)〕

溶出ラグ時間以降 15 分以内に標準製剤が平均 85%以上溶出する場合：平均溶出ラグ時間の差が 10 分以内である。また、溶出ラグ時間以降試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は、溶出ラグ時間以降 15 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

上記の結果より、溶出条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

従って、シクロスポリンカプセル 25mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

シクロスポリンカプセル 50mg「トーワ」<sup>15)</sup>

シクロスポリンカプセル 50mg「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号) (以下、ガイドライン) に従い、溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm、100rpm

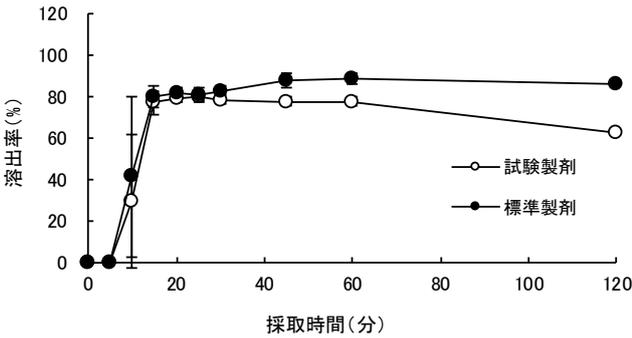
試験製剤：シクロスポリンカプセル 50mg「トーワ」

検体数： n=12

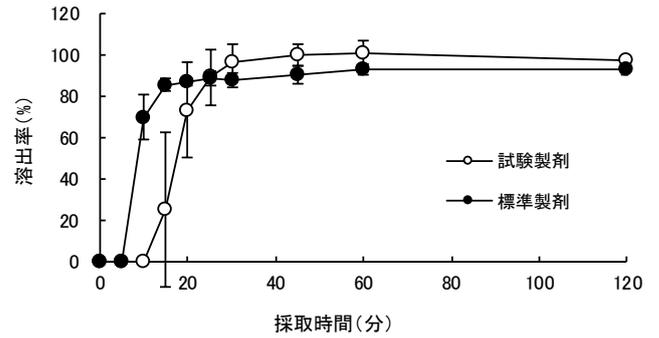
試験法：パドル法

標準製剤：ネオーラル 50mg カプセル

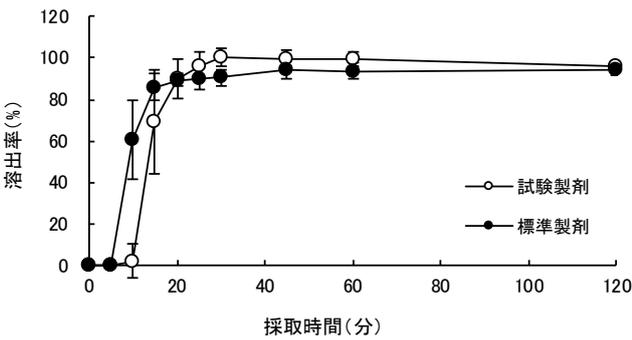
pH1.2, 50rpm, パドル法



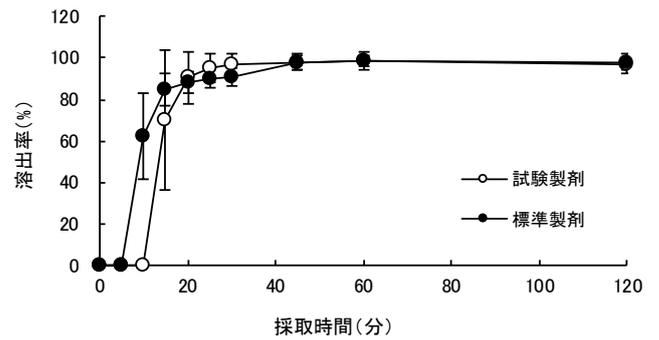
pH4.0, 50rpm, パドル法



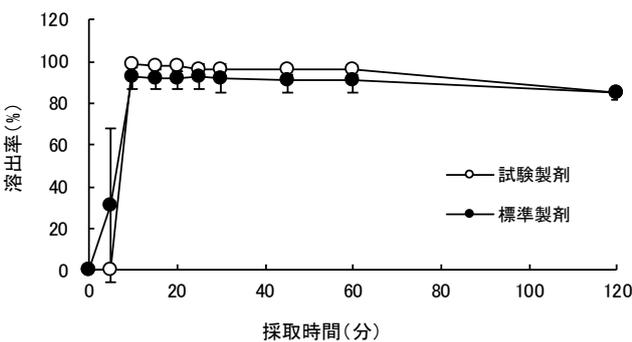
pH6.8, 50rpm, パドル法



水, 50rpm, パドル法



pH1.2, 100rpm, パドル法



試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較（パドル法）

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤		
50	pH1.2	10	29.8	41.5	-11.7	適
		45	77.9	87.9	-10.0	
	pH4.0*	15	89.4	87.3	2.1	適
	pH6.8*	15	96.4	89.3	7.1	適
	水*	15	95.3	88.5	6.8	適
100	pH1.2	15	98.2	91.5	6.7	適

\* ラグ時間以降の値を比較した

(n=12)

判定基準

〔pH1.2(50rpm)〕

溶出ラグ時間以降 30 分～規定された試験時間以内に標準製剤が平均 85%以上溶出する場合：標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 45 以上である。

〔pH4.0、pH 6.8、水(各 50rpm)〕

溶出ラグ時間以降 15 分以内に標準製剤が平均 85%以上溶出する場合：平均溶出ラグ時間の差が 10 分以内である。また、溶出ラグ時間以降試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は、溶出ラグ時間以降 15 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

〔pH1.2(100rpm)〕

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

上記の結果より、溶出条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

従って、シクロスポリンカプセル 50mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない

(2) 包装

販売名	包装形態	内容量（重量、用量又は個数等）
シクロスポリンカプセル 10mg「トーワ」	PTP 包装	100 カプセル [10 カプセル×10]
シクロスポリンカプセル 25mg「トーワ」	PTP 包装	100 カプセル [10 カプセル×10]
シクロスポリンカプセル 50mg「トーワ」	PTP 包装	100 カプセル [10 カプセル×10]

- (3) 予備容量  
該当しない

(4) 容器の材質

販売名	包装形態	材質
シクロスポリンカプセル 10mg「トーワ」	PTP包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー : アルミ・ポリエチレンラミネート
シクロスポリンカプセル 25mg「トーワ」	PTP包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー : アルミ・ポリエチレンラミネート
シクロスポリンカプセル 50mg「トーワ」	PTP包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー : アルミ・ポリエチレンラミネート

11. 別途提供される資材類  
該当資料なし

12. その他  
該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈再生不良性貧血〉

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

##### 〈ネフローゼ症候群〉

5.2 副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。

##### 〈全身型重症筋無力症〉

5.3 本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。

##### 〈アトピー性皮膚炎〉

5.4 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 〈腎移植〉

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

##### 〈肝移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14~16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5~10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

##### 〈心移植、肺移植、脾移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10~15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2~6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

##### 〈小腸移植〉

通常、シクロスポリンとして1日量14~16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5~10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、

通常移植 1 日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

#### 〈骨髄移植〉

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

#### 〈ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎〉

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

#### 〈乾癬〉

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

#### 〈再生不良性貧血〉

通常、シクロスポリンとして 1 日量 6mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。

#### 〈ネフローゼ症候群〉

通常、シクロスポリンとして下記の用量を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

##### (1) 頻回再発型の症例

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

##### (2) ステロイドに抵抗性を示す症例

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

#### 〈全身型重症筋無力症〉

通常、シクロスポリンとして 1 日量 5mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は 3mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。

#### 〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはシクロスポリンとして 1 日量 3mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが 1 日量 5mg/kg を超えないこと。

#### 〈細胞移植に伴う免疫反応の抑制〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 〈効能共通〉

7.1 サンディミュン（内用液又はカプセル）から本剤に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。[1.3、16.1.1、16.1.2 参照]

7.2 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。[8.1 参照]

7.2.1 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 ヶ月に 1 回を目安に測定し、投与量を調節すること。

7.2.2 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 ヶ月に 1 回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

#### 〈臓器移植〉

7.3 3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。

#### 〈再生不良性貧血〉

7.4 本剤の投与量及び投与期間について、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。

#### 〈ネフローゼ症候群〉

7.5 本剤の効果は、通常、1～3 ヶ月であらわれるが、3 ヶ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

7.6 本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。

#### 〈アトピー性皮膚炎〉

7.7 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。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 〈腎移植〉

##### 国内臨床試験

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。<sup>16)</sup>

##### 〈心移植〉

##### 外国臨床試験

ネオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会 (ISHLT) の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオーラル群42.6% (80例/188例)、サンディミュン群41.7% (80例/192例)であった。また、生存率はネオーラル群93.1% (175例/188例)、サンディミュン群92.7% (178例/192例)であった。移植後6ヵ月までに7.1% (27例/380例)の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶 (12例)、敗血症 (4例)、悪性腫瘍 (2例)であった。<sup>17)</sup>

##### 外国臨床試験

心移植患者139例の3剤併用療法 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回 (患者当たり0.18回) と従来の治療法 (シクロスポリン+ステロイド、患者当たり0.84回) に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1年生存率は92%、3年生存率は85%、5年生存率は78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた。<sup>18)</sup>

---

## 〈肺移植〉

### 外国臨床試験

片肺移植患者 73 例及び両肺移植患者 58 例の計 131 例における 1 年生存率は、それぞれ 87% 及び 76%、2 年生存率はそれぞれ 87% 及び 73% であった。入院中に 8% (11 例/131 例) の患者が死亡したが、その原因は敗血症 (3 例)、心臓病 (3 例)、アスペルギルス感染 (2 例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群 (2 例)、気道合併症 (1 例) であった。<sup>19)</sup>

### 外国臨床試験

片肺又は両肺移植患者 44 例を ATG (抗胸腺細胞免疫グロブリン) 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG) と非 ATG 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG 群で 23% (5 例/22 例)、非 ATG 群で 55% (12 例/22 例) と ATG 群で有意 ( $p=0.03$ ) に少なかった。また、1 年及び 2 年生存率は ATG 群で 68% 及び 64%、非 ATG 群では 73% 及び 68% であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。<sup>20)</sup>

## 〈膵移植〉

### 外国臨床試験

膵腎同時移植患者 476 例の 1 年、5 年及び 10 年生存率は、それぞれ 96.5%、88.9% 及び 79.5% であった。また、移植膵の 1 年、5 年及び 10 年生着率は、それぞれ 87.9%、78.9% 及び 68.4%、移植腎では、それぞれ 88.4%、81.0% 及び 63.5% であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害 (46%)、敗血症 (16%)、悪性腫瘍 (13%) であった。<sup>21)</sup>

### 外国臨床試験

膵腎同時移植患者 50 例を ATG 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG) と非 ATG 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後 1 年までの移植膵に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応は ATG 群 36% (9 例/25 例)、非 ATG 群 76% (19 例/25 例) と ATG 群で有意 ( $p<0.01$ ) に少なかった。<sup>22)</sup>

## 〈小腸移植〉

### 外国臨床試験

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の抑制効果に関して報告されている。<sup>23),24)</sup>

## 〈骨髄移植〉

### 国内臨床試験

新規投与例に対して、サンディミュン注射剤及びネオーラル製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。<sup>25)</sup>

## 〈ベーチェット病〉

### 国内臨床試験

新規投与例 (16 例) での検討では、改善率 (「改善」以上) は 81.3% (13 例/16 例) であった。<sup>26)</sup>

## 〈乾癬〉

### 国内臨床試験

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

## 〈再生不良性貧血、赤芽球癆〉

### 国内臨床試験

重症再生不良性貧血、赤芽球癆患者への新規投与の 5 例では、再生不良性貧血の 1 例で「Minimal response」、赤芽球癆の 1 例で輸血状況に著明改善がみられた。サンディミュンからの切り換え例（19 例）では、18 例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持された。<sup>29)</sup>

### 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

中等症以上の ATG 未治療の再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、ATG、シクロスポリン及びエルトロンボパグの 3 剤を併用した結果、奏効率は 70.0%（7 例/10 例）であった。なお、奏効率は寛解（輸血非依存かつ血球数の改善）が得られた患者の割合と定義した。<sup>30)</sup>

### 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

中等症以上かつ血小板数 30,000/ $\mu$ L 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  $\geq 20,000/\mu$ L 増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が  $\geq 1.5\text{g/dL}$  増加（投与前値が  $9\text{g/dL}$  未満の場合）又は赤血球輸血量の減少、好中球数が  $\geq 100\%$ （投与前値が  $500/\mu$ L 未満の場合）又は  $\geq 500/\mu$ L 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。<sup>30)</sup>

## 〈ネフローゼ症候群〉

### 国内臨床試験

新規投与例では、頻回再発型患者で改善率（「改善」以上）が 69.2%（9 例/13 例）、ステロイド抵抗性患者で改善率が 75.0%（9 例/12 例）であった。サンディミュンからの切り換え例では、頻回再発型患者の 18 例、ステロイド抵抗性患者の 13 例の 1 例を除くいずれの症例でも効果が維持された。<sup>31)</sup>

## 〈アトピー性皮膚炎〉

### 国内第Ⅲ相試験

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオオーラル 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。<sup>32)</sup>

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 ヶ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 ヶ所の身体部分（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）

- 
- 2) 安全性試験  
該当資料なし
  
  - (5) 患者・病態別試験  
該当資料なし
  
  - (6) 治療的使用
    - 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容  
該当資料なし
  
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要  
該当しない
  
  - (7) その他  
該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- ・カルシニューリンインヒビター  
タクロリムス
- ・その他の免疫抑制剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

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

シクロスポリンはT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子 NFAT の細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2 に代表されるサイトカインの産生が抑制される。<sup>33),34)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) マイトジェン刺激によるリンパ球増殖抑制作用

シクロスポリンは種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する（マウス脾細胞 *in vitro*）。<sup>35)</sup>

##### 2) インターロイキン-2 等のサイトカイン産生抑制作用

シクロスポリンはT細胞増殖因子であるインターロイキン-2 等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro*、*ex vivo*）。<sup>36),37)</sup>

##### 3) ヘルパーT細胞に対する選択的抑制作用

シクロスポリンは主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている（ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*）。<sup>34)</sup>

##### 4) 移植モデルへの作用

シクロスポリンは動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髄（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）、脾（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。<sup>38)</sup>

##### 5) 実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）への作用

シクロスポリンは網膜可溶性抗原（S 抗原）によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）の発症及び免疫反応を抑制することが示されている（ラット）。<sup>39)</sup>

##### 6) 再生不良性貧血改善作用

再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の *in vitro* におけるコロニー形成を抑制し、シクロスポリンはこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。<sup>40)</sup>

##### 7) 抗GBM腎炎モデルへの作用

シクロスポリンは抗糸球体基底膜（GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、尿中 NAG 活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させる。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。<sup>41)</sup>

##### 8) アトピー性皮膚炎モデルへの作用

シクロスポリンをアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Nga マウス）に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較するとシクロスポリン投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。<sup>42)</sup>

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

- 1) 移植後腎機能の安定した 18 例の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量のネオーラル又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1 日 2 回 12 時間毎）、全血中シクロスポリン濃度を 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。<sup>43)</sup>

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率 (%)
AUC <sub>0-12hr</sub> /Dose (ng・hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
C <sub>max</sub> /Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
C <sub>min</sub> /Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
T <sub>max</sub> (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ネオーラル又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1 日 2 回 12 時間毎）、全血中シクロスポリン濃度を 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。<sup>44)</sup>  
(吸収不良例：dose normalized AUC<sub>1-5hr</sub>が 10ng・hr/mL/mg 以下を参考基準値として症例検討会で判定)

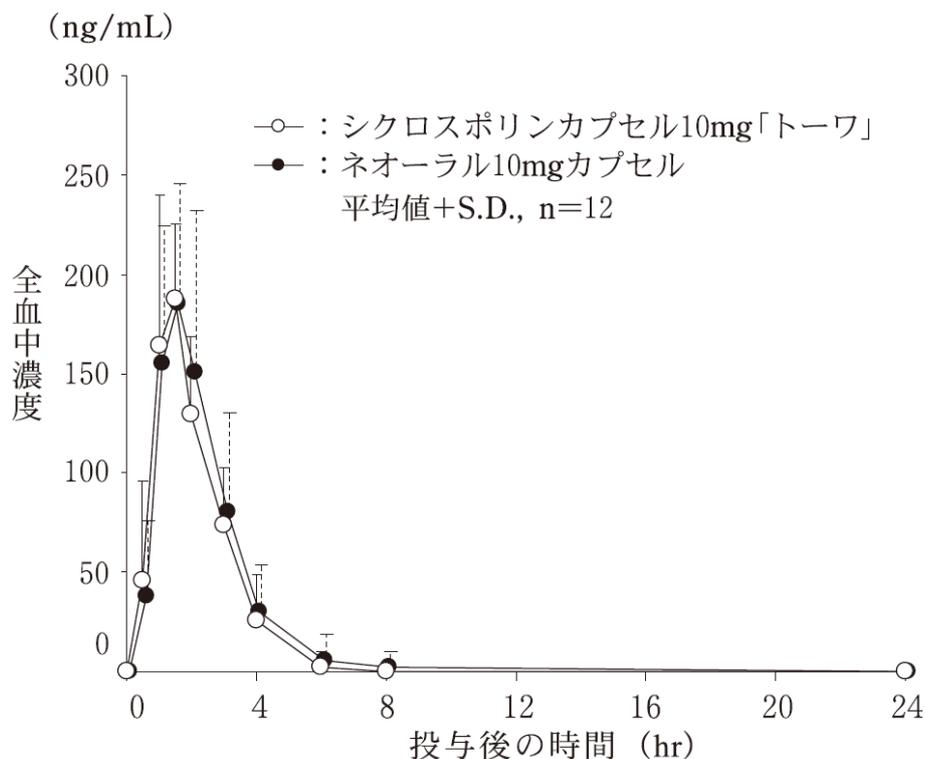
パラメータ	ネオーラル	サンディミュン
AUC <sub>0-12hr</sub> /Dose (ng・hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8
C <sub>max</sub> /Dose (ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87
C <sub>min</sub> /Dose (ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23
T <sub>max</sub> (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1

(平均値±S.D.)

### 3) 生物学的同等性試験

#### シクロスポリンカプセル 10mg 「トーワ」

シクロスポリンカプセル 10mg 「トーワ」とネオーラル 10mg カプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ 5 カプセル(シクロスポリンとして 50mg)健康成人男子(n=12)に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>45)</sup>



薬物動態パラメータ

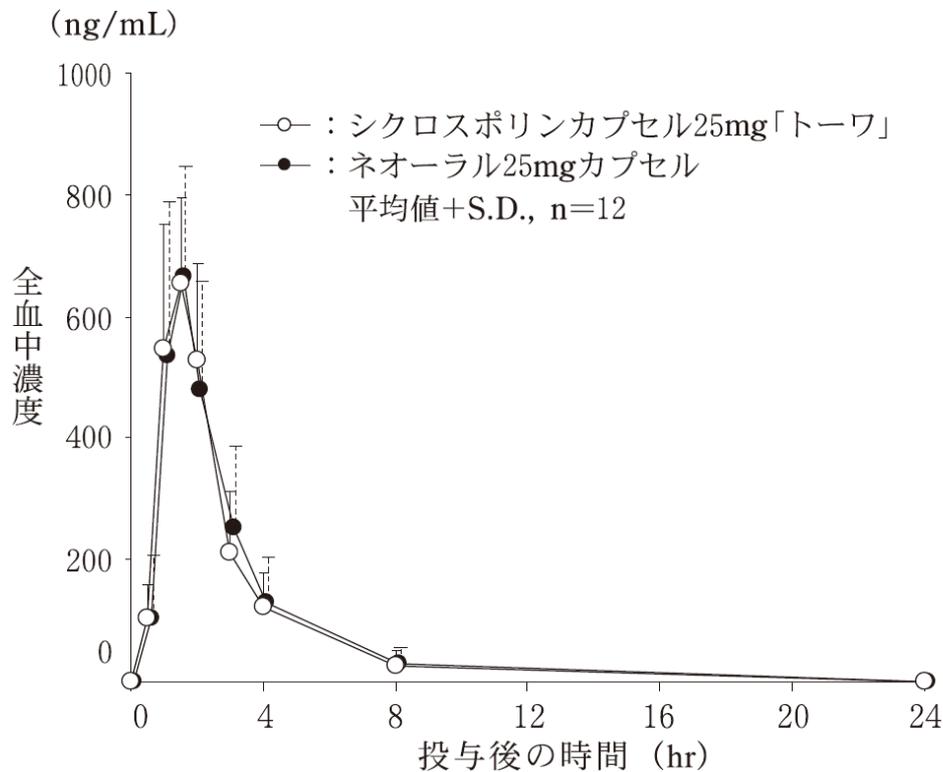
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
シクロスポリンカプセル10mg「トーワ」	412.8±99.2	203.9±49.9	1.3±0.3	1.0±0.3
ネオーラル10mgカプセル	458.4±209.6	206.7±58.6	1.3±0.4	1.1±0.7

(平均値±S. D., n=12)

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

### シクロスポリンカプセル 25mg 「トーワ」

シクロスポリンカプセル 25mg 「トーワ」とネオーラル 25mg カプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ 4 カプセル(シクロスポリンとして 100mg)健康成人男子(n=12)に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>46)</sup>



### 薬物動態パラメータ

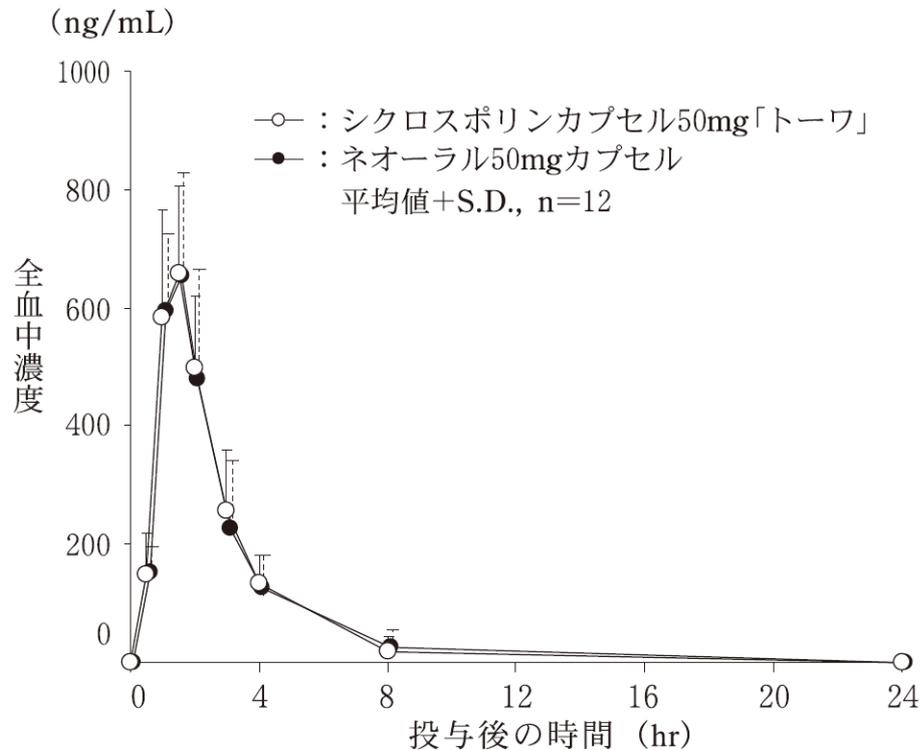
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
シクロスポリンカプセル25mg「トーワ」	1830.9 ± 633.5	687.8 ± 164.5	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.5
ネオーラル25mgカプセル	1900.9 ± 763.2	717.5 ± 180.8	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.4

(平均値 ± S. D., n=12)

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

### シクロスポリンカプセル 50mg 「トーワ」

シクロスポリンカプセル 50mg 「トーワ」とネオーラル 50mg カプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ 2 カプセル(シクロスポリンとして 100mg)健康成人男子(n=12)に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>47)</sup>



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
シクロスポリンカプセル50mg「トーワ」	1852.2±537.0	691.5±167.7	1.5±0.3	1.3±0.4
ネオーラル50mgカプセル	1862.0±653.1	710.1±165.4	1.4±0.4	1.3±0.4

(平均値±S. D., n=12)

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

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

販売名	kel
シクロスポリンカプセル 10mg「トーワ」 <sup>45)</sup>	$0.8 \pm 0.2 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食単回経口投与)
シクロスポリンカプセル 25mg「トーワ」 <sup>46)</sup>	$0.258 \pm 0.096 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食単回経口投与)
シクロスポリンカプセル 50g「トーワ」 <sup>47)</sup>	$0.264 \pm 0.086 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食単回経口投与)

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

ネオオーラルはサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある。<sup>48)</sup>

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

### (3) 乳汁への移行性

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

---

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

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）。<sup>49)・52)</sup>

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。<sup>3</sup>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）。<sup>53)</sup>

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

- 1.1 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- 1.2 アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。[9.7.1 参照]
- 1.3 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。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。[7.1、8.2、16.1.1、16.1.2 参照]

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、バニプレビル、グラゾプレビル、ペマフィブラートを投与中の患者[10.1 参照]
- 2.3 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者 [9.2、9.3、10.2 参照]
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

- 8.1 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定すること。[7.2 参照]
- 8.2 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（内用液又はカプセル）が生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは原則として行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。[1.3、16.1.1、16.1.2 参照]
- 8.3 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おり、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため、本剤とサンディミュンを同時に用いることは避けること。[16.1.1、16.1.2 参照]

- 8.4 腎・肝・膵機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST、ALT、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1、11.1.2、11.1.7 参照]
- 8.5 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[11.1.4 参照]
- 8.6 他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。[10.2、11.1.11 参照]
- 8.7 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。
- 8.8 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。[11.1.3 参照]
- 8.9 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
- 〈ベーチェット病〉
- 8.10 神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。[9.1.7、11.1.12 参照]
- 〈ネフローゼ症候群〉
- 8.11 特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN 等）の変動に注意すること。
- 〈アトピー性皮膚炎〉
- 8.12 リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。
- 8.13 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。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 膵機能障害のある患者  
膵機能が悪化するおそれがある。
- 9.1.2 高血圧症の患者  
血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。
- 9.1.3 感染症のある患者  
免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。
- 9.1.4 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者  
免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。
- 9.1.5 PUVA 療法を含む紫外線療法中の患者  
[10.2 参照]
- 9.1.6 肝炎ウイルスキャリアの患者  
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs 抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。
- 9.1.7 神経ベーチェット病の患者  
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[8.10 参照]

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

腎機能が悪化するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2 参照]

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2 参照]

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている<sup>54)~57)</sup>。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある<sup>58)</sup>。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

9.7.1 アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない。[1.2 参照]

なお、他の適応疾患については、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

9.7.2 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。

9.7.3 小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意すること。一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP 上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP 上昇：1%前後）に比べ高かった。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

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

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクローム P450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害作用を有するため、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) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン （乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等） [2.4 参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス（外用剤を除く） （プログラフ） [2.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されることが及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン （リバロ） ロスバスタチン （クレストール） [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇（ピタバスタチン：Cmax6.6 倍、AUC4.6 倍、ロスバスタチン：Cmax10.6 倍、AUC7.1 倍）し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇する。
ボセンタン （トラクリア） [2.2 参照]	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約 50% 低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンの CYP3A4 による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンは CYP3A4 を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン （ラジレス） [2.2 参照]	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンの Cmax が約 2.5 倍、AUC が約 5 倍に上昇した。	本剤の P 糖蛋白阻害によりアリスキレンの P 糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。
アスナプレビル （スンベプラ） [2.2 参照]	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） [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
ペマフィブラート （パルモディア） [2.2 参照]	ペマフィブラートの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター及び CYP3A 阻害により、ペマフィブラートの血中濃度が上昇すると考えられる。

## (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA 療法を含む紫外線療法 [9.1.5 参照]	PUVA 療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA 療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブ CD3 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 製剤等 [8.6 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	共に免疫抑制作用を有するため。
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	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。

<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>メトクロプラミド</p>		<p>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。</p>
<p>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</p>		<p>機序は不明である。</p>
<p>グレープフルーツジュース</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>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  テルビナフィン</p>		<p>これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。  機序は不明である。</p>
<p>エトラビリン</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>副腎皮質ホルモン剤</p>	<p>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。</p>	<p>相互に代謝を阻害すると考えられる。</p>

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ため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
レテルモビル		レテルモビルの CYP3A 阻害により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤の有機アニオントランスポーター阻害によりレテルモビルの血中濃度が上昇する可能性がある。
エゼチミブ		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ため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	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 [2.3、9.2、9.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	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ため、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。
グレカプレビル・ピブレンタスビル	これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター、P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害により、これらの薬剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
レパグリニド	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	本剤が、レパグリニドのCYP3A4による代謝を阻害す

	おそれがある。	ること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。
カスポファンギン	カスポファンギンの AUC が増加したとの報告がある。また、併用により一過性の AST 及び ALT の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシ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。
アメナメビル	アメナメビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
外用活性型ビタミン D <sub>3</sub> 製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミン D <sub>3</sub> による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。
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 <sup>59)</sup> 及び高値を示したとの報告 <sup>60)</sup> がある。	機序は不明である。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### <効能共通>

##### 11.1.1 腎障害（5%以上）

腎機能障害は本剤の副作用として高頻度に見られる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。BUN 上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下が見られる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症が見られる。また、器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）があらわれることがある。移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤 [10.1、10.2 参照] との併用により起こりやすい。なお、腎移植後にクレアチニン、BUN の上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。[8.4 参照]

##### 11.1.2 肝障害、肝不全（1%～5%未満）

肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST、ALT、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

### 11.1.3 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害（1%未満）

全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。[8.8 参照]

### 11.1.4 感染症（1%～5%未満）

細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等）を併発することがある。アトピー性皮膚炎患者で黄色ブドウ球菌による皮膚感染を併発した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがある。[8.5 参照]

### 11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

### 11.1.6 BKウイルス腎症（頻度不明）

### 11.1.7 急性膵炎（1%未満）

初期症状として上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

### 11.1.8 血栓性微小血管障害

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

### 11.1.9 溶血性貧血、血小板減少（各1%未満）

### 11.1.10 横紋筋融解症（1%未満）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 11.1.11 悪性腫瘍（1%未満）

他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）の発現の可能性が高まることがある。[8.6 参照]

### <ベーチェット病>

### 11.1.12 神経ベーチェット病症状（1%～5%未満）

神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.10 参照]

### <全身型重症筋無力症>

### 11.1.13 クリーゼ（頻度不明）

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

## (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症	-	-	発疹	-
循環器	-	血圧上昇	-	-
血液	-	-	貧血、白血球減少	-
消化器	-	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	-
皮膚	多毛	-	脱毛、ざ瘡	-
精神神経系	-	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	片頭痛

代謝異常	-	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留	-
感覚器	-	-	耳鳴、難聴	視力障害
筋骨格系	-	-	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	下肢痛
その他	-	歯肉肥厚	出血傾向(鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿)、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症

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

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

#### 13.2 処置

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

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

15.1.3 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。

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

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットで、精細管障害を示す組織像(40mg/kg、経口投与)、精子運動能の低下(20mg/kg、経口投与)、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下(1mg/kg、皮下投与)が認められたとの報告がある。

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

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

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（東和薬品医療関係者向けサイトに掲載

[https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/patients\\_doc.php](https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/patients_doc.php))

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ネオーラル 10mg カプセル/25mg カプセル/50mg カプセル、ネオーラル内用液 10%、  
サンディミュン点滴静注用 250mg、サンディミュン内用液 10%、  
パピロックミニ点眼液 0.1%

同効薬：タクロリムス

### 7. 国際誕生年月日

1993年2月

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年 月 日	承認番号	薬価基準収載 年 月 日	販売開始 年 月 日
シクロスポリンカプセル 10mg「トーワ」	2011年1月14日	22300AMX00094000	2012年6月22日	2012年6月22日
シクロスポリンカプセル 25mg「トーワ」	2011年1月14日	22300AMX00093000	2012年6月22日	2012年6月22日
シクロスポリンカプセル 50mg「トーワ」	2011年1月14日	22300AMX00096000	2012年6月22日	2012年6月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2012年11月19日

内容：以下の下線部分を追加した。

	旧	新
効能又は効果	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植  (略)	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、 <u>小腸移植</u>  (略)
用法及び用量	(略)  (該当する記載なし)	(略)  4. <u>小腸移植の場合</u> <u>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。</u>  (略)

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2013年3月4日

内容：以下の下線部分を追加した。

	旧	新
効能又は効果	(略)  (該当する記載なし)	(略)  8. <u>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)</u>
用法及び用量	(略)  (該当する記載なし)	(略)  11. <u>アトピー性皮膚炎の場合</u> <u>通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5mg/kgを超えないこと。</u>

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2013年6月17日

内容：以下の下線部分を追加した。

	旧	新
効能又は効果	(略) 3. ベーチェット病(眼症状のある場合) (略)	(略) 3. ベーチェット病(眼症状のある場合)、 <u>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)</u> (略)
用法及び用量	(略) 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。 (略)	(略) 6. ベーチェット病 <u>及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合</u> 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。 (略)

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2017年11月29日

内容：以下の下線部分を追加及び変更した。

	旧	新
効能又は効果	(略) 5. 再生不良性貧血 <u>(重症)</u> 、赤芽球癆 (略)	(略) 5. 再生不良性貧血、赤芽球癆 (略)
用法及び用量	(略) 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、症状により適宜増減する。 <u>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。</u> (略)	(略) 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、 <u>患者の状態</u> により適宜増減する。 (略)

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2022年2月25日

内容：以下の下線部分を追加及び変更した。

	旧	新
効能又は効果	(略)  (該当する記載なし)	(略)  <u>○細胞移植に伴う免疫反応の抑制</u>
用法及び用量	(略)  (該当する記載なし)	(略)  <u>〈細胞移植に伴う免疫反応の抑制〉 再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。</u>

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

ただし、Ⅷ. 15. その他の注意の項 3)に注意喚起が記載されている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
シクロスポリンカプセル 10mg「トーワ」	3999004M3013	3999004M3099	120562601	622741800 (統一名) 622056201 (個別)
シクロスポリンカプセル 25mg「トーワ」	3999004M4010	3999004M4095	120563301	622741900 (統一名) 622056301 (個別)
シクロスポリンカプセル 50mg「トーワ」	3999004M5016	3999004M5091	120564001	622742000 (統一名) 622056401 (個別)

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

---

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：加速試験（カプセル 10mg）
- 2) 社内資料：加速試験（カプセル 25mg）
- 3) 社内資料：加速試験（カプセル 50mg）
- 4) 社内資料：長期保存試験（カプセル 10mg）
- 5) 社内資料：長期保存試験（カプセル 25mg）
- 6) 社内資料：長期保存試験（カプセル 50mg）
- 7) 社内資料：無包装状態における安定性試験（カプセル 10mg）
- 8) 社内資料：無包装状態における安定性試験（カプセル 25mg）
- 9) 社内資料：無包装状態における安定性試験（カプセル 50mg）
- 10) 社内資料：PTP 包装における安定性試験（カプセル 10mg）
- 11) 社内資料：PTP 包装における安定性試験（カプセル 25mg）
- 12) 社内資料：PTP 包装における安定性試験（カプセル 50mg）
- 13) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（カプセル 10mg）
- 14) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（カプセル 25mg）
- 15) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（カプセル 50mg）
- 16) 大島伸一ほか：今日の移植. 1999 ; 12(Suppl.) : 43-64
- 17) Eisen,H.J.et al. : Transplantation. 1999 ; 68(5) : 663-671
- 18) Olivari,M.T.et al. : Circulation. 1990 ; 82(5/Suppl.IV) : 276-280
- 19) Cooper,J.D.et al. : J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 1994 ; 107(2) : 460-471
- 20) Palmer,S.M.et al. : Chest. 1999 ; 116(1) : 127-133
- 21) Odorico,J.S.et al. : Clinical Transplants. 1997 ; 1998 : 157-166
- 22) Cantarovich,D.et al. : Kidney Int. 1998 ; 54(4) : 1351-1356
- 23) Grant,D.et al. : Lancet. 1990 ; 335 : 181-184
- 24) Jan,D.et al. : J.Pediatr.Surg. 1999 ; 34(5) : 841-844
- 25) 村田誠ほか：今日の移植. 1999 ; 12(Suppl.) : 87-98
- 26) Fujino,Y.et al. : Jpn.J.Ophthalmol. 1999 ; 43(4) : 318-326
- 27) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科. 1998 ; 60(6) : 832-841
- 28) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科. 1998 ; 60(6) : 842-848
- 29) 溝口秀昭ほか：Biotherapy. 1998 ; 12(11) : 1459-1472
- 30) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ネオーラル：2017年8月25日承認、審査報告書）
- 31) 小山哲夫ほか：腎と透析. 1998 ; 45(6) : 823-836
- 32) ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会：臨床皮膚科. 2009 ; 63(1) : 73-82
- 33) 作用機序（ネオーラル：2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.IV）
- 34) Hess,A.D.et al. : Transplant.Proc. 1981 ; 13(1 Pt.1) : 374-378
- 35) リンパ系細胞に対する作用（ネオーラル：2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.III）
- 36) Andrus,L.et al. : Scand.J.Immunol. 1982 ; 15(5) : 449-458
- 37) 松本達二ほか：薬理と治療. 1991 ; 19(5) : 1753-1761
- 38) シクロスポリンの薬理（ネオーラル：2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.）
- 39) Nussenblatt,R.B.et al. : J.Clin.Invest. 1981 ; 67(4) : 1228-1231
- 40) Nakao,S.et al. : Exp.Hematol. 1995 ; 23(5) : 433-438
- 41) Nagamatsu,T.et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1992 ; 58(1) : 27-36
- 42) NC マウスに対する作用（ネオーラル：2006年6月15日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 43) 高原史郎ほか：今日の移植. 1999 ; 12(Suppl.) : 5-24
- 44) 高原史郎ほか：今日の移植. 1999 ; 12(Suppl.) : 25-41
- 45) 社内資料：生物学的同等性試験（カプセル 10mg）
- 46) 社内資料：生物学的同等性試験（カプセル 25mg）
- 47) 社内資料：生物学的同等性試験（カプセル 50mg）
- 48) 起源及び発見の経緯（ネオーラル：2006年6月15日承認、審査報告書）

- 
- 49) Kronbach,T.et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 1988 ; 43(6) : 630-635
  - 50) Combalbert,J.et al. : Drug Metab.Dispos. 1989 ; 17(2) : 197-207
  - 51) Wood,A.J.et al. : Transplant.Proc. 1983 ; 15(4)(Suppl.1/2) : 2409-2412
  - 52) 薬物相互作用 (ネオーラル : 2001年6月20日承認、申請資料概要ト.Ⅱ)
  - 53) Beveridge,T. : Cyclosporin A ; Pharmacokinetics andmetabolism of Cyclosporin A. 1982 ; 35-44
  - 54) Baxi,L.V.et al. : Am.J.Obstet.Gynecol. 1993 ; 169(1) : 33-34
  - 55) Burrows,D.A.et al. : Obstet.Gynecol. 1988 ; 72(3) : 459-461
  - 56) Lowenstein,B.R.et al. : Am.J.Obstet.Gynecol. 1988 ; 158(3) : 589-590
  - 57) Flechner,S.M.et al. : Am.J.Kidney Dis. 1985 ; 5(1) : 60-63
  - 58) Coscia,L.A.et al. : Best Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol. 2014 ; 28(8) : 1174-1187
  - 59) シクロスポリンとの相互作用試験(レボレード錠:2017年8月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
  - 60) 機構における審査の概略 (レボレード錠 : 2017年8月25日承認、審査報告書)
  - 61) 社内資料 : 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について(その 3)」  
(令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>6)</sup>

##### ■ 試験製剤

シクロスポリンカプセル 10mg「トーワ」

シクロスポリンカプセル 25mg「トーワ」

シクロスポリンカプセル 50mg「トーワ」

##### ■ 方法

①ディスペンサー（Exacta-Med オーラルディスペンサー）のピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを戻す。

②水浴を用いて 55±1℃に設定したお湯をディスペンサー口から約 20mL 吸い取り、キャップ（Exacta-Med オーラルディスペンサーとセットで同封）で閉じ、ディスペンサーを横にした状態で 5 分間放置する。

③ディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。

④崩壊していることが確認されれば⑤の手順へ進む。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認されれば⑤の手順へ進む。さらに崩壊しない場合はこの方法を中止する。

⑤ディスペンサーからキャップを取り外し、チューブ（予め挿入口から 2/3 を水平にし、ディスペンサー装着部を高さ 30cm の位置にセットしておく）に取り付け、流速約 2～3mL/秒で懸濁液を押しこむ。

⑥懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、さらに水道水 20mL をディスペンサーで注入し、洗いこむ。

⑦洗いこみ後のチューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物の有無を目視にて確認する。

⑧通過性にて通過抵抗を感じた、あるいはチューブ閉塞が起きた場合、チューブ径を 12Fr に変更し、懸濁液を調製後、⑥～⑧の操作を行う。

##### ■ 試験器具・機器

日本シャーウッド製 ニューエンテラルフィーディングチューブ（8 フレンチ長さ：120cm）

Baxa 社製 Exacta-Med オーラルディスペンサー（透明）60mL サイズ

Baxa 社製 経口用ストップコック付三方活栓

テルモ製 サフィードコネクター100

■ 結果

販売名	試験項目	結果
		水(約 55℃)
シクロスポリンカプセル 10mg「トーワ」*	崩壊性	10分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)
	残存	ほとんどなし
シクロスポリンカプセル 25mg「トーワ」*	崩壊性	10分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)
	残存	ほとんどなし
シクロスポリンカプセル 50mg「トーワ」*	崩壊性	10分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)
	残存	ほとんどなし

\*：カプセル外皮の残渣が認められたが、チューブの通過性には問題なかった。

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

製造販売元

**東和薬品株式会社**

大阪府門真市新橋町2番11号