

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)

サンディミュン[®]点滴静注用250mg
Sandimmun[®] for i.v. infusion 250mg

シクロスポリン注射液

剤 形	注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	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)
規 格 ・ 含 量	1 アンプル (5mL) 中 シクロスポリン (日局) 250mg を含有
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 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009 年 8 月 18 日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2010 年 5 月 28 日 (販売名変更による) 販 売 開 始 年 月 日：1986 年 2 月 28 日
製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	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 TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/

®：登録商標

本 IF は 2020 年 2 月改訂の添付文書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「X II. 参考資料」、「X III. 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を利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。

目 次

I. 概要に関する項目	1	(2) 包装	9
I-1. 開発の経緯	1	(3) 予備容量	9
I-2. 製品の治療学的特性	2	(4) 容器の材質	9
I-3. 製品の製剤学的特性	2	IV-11. 別途提供される資材類	9
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-12. その他	9
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2		
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	12
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-1. 効能又は効果	12
I-6. RMPの概要	2	V-2. 効能又は効果に関連する注意	12
II. 名称に関する項目	3	V-3. 用法及び用量	12
II-1. 販売名	3	(1) 用法及び用量の解説	12
(1) 和名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
(2) 洋名	3	V-4. 用法及び用量に関連する注意	12
(3) 名称の由来	3	V-5. 臨床成績	13
II-2. 一般名	3	(1) 臨床データパッケージ	13
(1) 和名（命名法）	3	(2) 臨床薬理試験	13
(2) 洋名（命名法）	3	(3) 用量反応探索試験	13
(3) ステム	3	(4) 検証的試験	13
II-3. 構造式又は示性式	3	(5) 患者・病態別試験	15
II-4. 分子式及び分子量	3	(6) 治療的使用	15
II-5. 化学名（命名法）又は本質	3	(7) その他	16
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	VI. 薬効薬理に関する項目	17
III. 有効成分に関する項目	4	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
III-1. 物理化学的性質	4	VI-2. 薬理作用	17
(1) 外観・性状	4	(1) 作用部位・作用機序	17
(2) 溶解性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
(3) 吸湿性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	22
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	VII. 薬物動態に関する項目	23
(5) 酸塩基解離定数	4	VII-1. 血中濃度の推移	23
(6) 分配係数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	23
(7) その他の主な示性値	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	23
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 中毒域	23
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(4) 食事・併用薬の影響	23
IV. 製剤に関する項目	6	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	23
IV-1. 剤形	6	(1) 解析方法	23
(1) 剤形の区別	6	(2) 吸収速度定数	23
(2) 製剤の外観及び性状	6	(3) 消失速度定数	23
(3) 識別コード	6	(4) クリアランス	23
(4) 製剤の物性	6	(5) 分布容積	23
(5) その他	6	(6) その他	23
IV-2. 製剤の組成	6	VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	23
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	24
(2) 電解質等の濃度	6	(2) パラメータ変動要因	24
(3) 熱量	6	VII-4. 吸収	24
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	6	VII-5. 分布	24
IV-4. 力価	6	(1) 血液－脳関門通過性	24
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(2) 血液－胎盤関門通過性	25
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	7	(3) 乳汁への移行性	25
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	7	(4) 髄液への移行性	25
IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	(5) その他の組織への移行性	25
IV-9. 溶出性	8	(6) 血漿蛋白結合率	25
IV-10. 容器・包装	8	VII-6. 代謝	25
(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	9	(1) 代謝部位及び代謝経路	26
		(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	26

(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	26	月日及びその内容	54
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	27	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	54
VII-7. 排泄	27	X-11. 再審査期間	55
VII-8. トランスポーターに関する情報	27	X-12. 投薬期間制限に関する情報	55
VII-9. 透析等による除去率	28	X-13. 各種コード	55
VII-10. 特定の背景を有する患者	28	X-14. 保険給付上の注意	55
VII-11. その他	28		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	29	XI. 文献	56
VIII-1. 警告内容とその理由	29	X I-1. 引用文献	56
VIII-2. 禁忌内容とその理由	29	X I-2. その他の参考文献	59
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	30		
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	30	XII. 参考資料.....	60
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	30	X II-1. 主な外国での発売状況	60
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	31	X II-2. 海外における臨床支援情報	62
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	31		
(2) 腎機能障害患者.....	32	XIII. 備考	65
(3) 肝機能障害患者.....	32	X III-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつての参考情報	65
(4) 生殖能を有する者.....	32	(1) 粉碎.....	65
(5) 妊婦.....	33	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	65
(6) 授乳婦.....	33	X III-2. その他の関連資料	65
(7) 小児等.....	33		
(8) 高齢者.....	34		
VIII-7. 相互作用	34		
(1) 併用禁忌とその理由.....	34		
(2) 併用注意とその理由.....	36		
VIII-8. 副作用	42		
(1) 重大な副作用と初期症状.....	42		
(2) その他の副作用.....	48		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49		
VIII-10. 過量投与	49		
VIII-11. 適用上の注意	50		
VIII-12. その他の注意	51		
(1) 臨床使用に基づく情報.....	51		
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	51		
IX. 非臨床試験に関する項目	52		
IX-1. 薬理試験	52		
(1) 薬効薬理試験.....	52		
(2) 安全性薬理試験.....	52		
(3) その他の薬理試験.....	52		
IX-2. 毒性試験	52		
(1) 単回投与毒性試験.....	52		
(2) 反復投与毒性試験.....	52		
(3) 遺伝毒性試験.....	52		
(4) がん原性試験.....	53		
(5) 生殖発生毒性試験.....	53		
(6) 局所刺激性試験.....	53		
(7) その他の特殊毒性.....	53		
X. 管理的事項に関する項目	54		
X-1. 規制区分	54		
X-2. 有効期間	54		
X-3. 包装状態での貯法	54		
X-4. 取扱い上の注意	54		
X-5. 患者向け資材	54		
X-6. 同一成分・同効薬	54		
X-7. 国際誕生年月日	54		
X-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	54		
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年			

略語表

略語	略していない表現又は説明（日本語）
GVHD	移植片対宿主病
PML	進行性多巣性白質脳症
PVC	ポリ塩化ビニル
DEHP	ジエチルヘキシルフタレート
ISHLT	国際心肺移植学会
ATG	抗胸腺細胞免疫グロブリン
IL-2	インターロイキン-2
NFAT	nuclear factor of activated T cell
PLC	ホスホリパーゼC
PI	ホスファチジルイノシトール
NFATC	転写調節因子 NFAT(nuclear factor of activated T cells) C
ATP	アデノシン三リン酸
NFIL2A	nuclear factor for IL-2 A
Con A	コンカナバリン A
GVHR	移植片対宿主反応
C _{max}	最高血中薬物濃度
AUC	血中薬物濃度－時間曲線下面積
T _{1/2}	消失半減期
CYP	チトクロム P450
BUN	血中尿素窒素
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
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
EB	Epstein-Barr（ウイルス）
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
CK	クレアチンキナーゼ
ALP	アルカリフォスファターゼ
LDH	乳酸脱水素酵素
CT	コンピュータ断層撮影（Computed Tomography）
MRI	核磁気共鳴画像
JCV	JC ウイルス
BKV	BK ウイルス
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
CMV	サイトメガロウイルス
HUS	溶血性尿毒症症候群
TTP	血栓性血小板減少性紫斑病
PUVA	psoralen ultra violet A
NTPR	全米臓器移植後妊娠登録機関（National Transplantation Pregnancy Registry）
LD ₅₀	半数致死量

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

サンディミュン及びネオオーラルはノバルティスファーマ社（旧サンドファーマ社、スイス）で開発された免疫抑制剤であり、有効成分であるシクロスポリンは1970年に真菌の一種である *Tolypocladium inflatum Gams* の培養液中より得られた、11個のアミノ酸からなる疎水性の環状ポリペプチドである。シクロスポリンを有効成分とするサンディミュンは、注射剤が1982年12月にスイスで、内用液が1983年2月にイギリスで、カプセル剤が1988年3月にトルコ及びアラブ首長国連邦で最初に承認され、臓器移植後の拒絶反応の抑制や自己免疫疾患の治療に使用されている。

日本では、サンディミュン注射剤及び内用液が1985年11月に、カプセル剤が1990年6月に承認された。内用液及びカプセル剤は、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、及び脾移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制、ベーチェット病（眼症状のある場合）、尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬、再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆、ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）に対する適応を、また、注射剤は、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び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に対する適応を取得している。サンディミュン点滴静注用も含むシクロスポリン製剤の再審査は、腎移植、骨髄移植の効能効果については1994年3月4日に、心移植、肺移植、脾移植の効能効果については2012年10月1日に、それぞれ終了し「効能又は効果」及び「用法及び用量」は承認のとおりで変更はなかった。なお、カプセル剤は2019年4月に承認整理している。

サンディミュン及びネオオーラルの効能又は効果別の国内承認年月日

効能及び効果	サンディミュン		ネオオーラル	
	注射剤	内用液	カプセル剤	内用液
腎移植	1985年11月5日	1985年11月5日	2000年3月14日	2000年3月14日
骨髄移植	1985年11月5日	1985年11月5日	2000年3月14日	2000年3月14日
ベーチェット病	-	1987年6月30日	2000年3月14日	2000年3月14日
肝移植	1991年12月3日	1991年12月3日	2000年3月14日	2000年3月14日
乾癬	-	1992年10月2日	2000年3月14日	2000年3月14日
再生不良性貧血(重症)、赤芽球癆	-	1995年9月29日	2000年3月14日	2000年3月14日
ネフローゼ症候群	-	1996年1月31日	2000年3月14日	2000年3月14日
心移植	2001年6月20日	2001年6月20日	2001年6月20日	2001年6月20日
肺移植	2003年1月31日	2003年1月31日	2003年1月31日	2003年1月31日
脾移植	2005年1月26日	2005年1月26日	2005年1月26日	2005年1月26日
全身型重症筋無力症	-	-	2006年6月15日	2006年6月15日
アトピー性皮膚炎	-	-	2008年10月16日	2008年10月16日
小腸移植	2012年8月20日	-	2012年8月20日	2012年8月20日
非感染性ぶどう膜炎	-	-	2013年3月25日	2013年3月25日
再生不良性貧血	-	-	2017年8月25日	2017年8月25日
川崎病の急性期	-	-	-	2020年2月21日
細胞移植に伴う免疫反応の抑制			2022年2月25日	2022年2月25日

※サンディミュンとネオオーラルでは効能又は効果が異なる。サンディミュン（注射剤）では臓器移植、骨髄移植のみの効能又は効果となる。経口剤のサンディミュン（内用液）とネオオーラル（カプセル、内用液）においても、それぞれの効能又は効果が異なり、上記一覧表を参照のこと。

I -2. 製品の治療学的特性	・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、リンパ球に対する特異的かつ可逆的な免疫抑制作用であり、主にヘルパーT 細胞の活性化を抑制する。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。 (「VI-2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照) ・腎、肝、心、肺、脾、小腸における拒絶反応の抑制及び骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病（GVHD）の抑制が報告されている。 (「V-5.(4)検証的試験」の項参照) ・重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、腎障害、肝障害、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、悪性腫瘍が報告されている。 (「Ⅷ-8-(1). 重大な副作用と初期症状」の項参照)															
I -3. 製品の製剤学的特性	該当しない															
I -4. 適正使用に関して周知すべき特性	<table><tr><td>適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等</td><td>有無</td><td>タイトル、参照先</td></tr><tr><td>医薬品リスク管理計画（RMP）</td><td>無</td><td>「I -6. RMP」の項参照</td></tr><tr><td>追加のリスク最小化活動として 作成されている資料</td><td>無</td><td></td></tr><tr><td>最適使用推進ガイドライン</td><td>無</td><td></td></tr><tr><td>保険適用上の留意事項通知</td><td>無</td><td></td></tr></table>	適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先	医薬品リスク管理計画（RMP）	無	「I -6. RMP」の項参照	追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	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	
適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先														
医薬品リスク管理計画（RMP）	無	「I -6. RMP」の項参照														
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	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															
I -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															
I -6. RMPの概要	該当しない															

II. 名称に関する項目

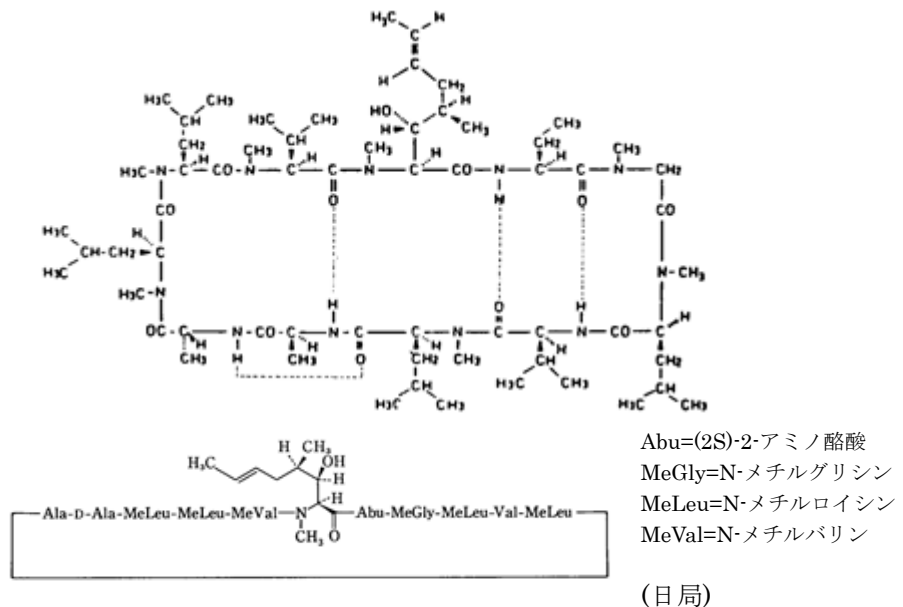
II-1. 販売名

- | | |
|-----------|--|
| (1) 和名 | サンディミュン®点滴静注用 250mg |
| (2) 洋名 | Sandimmun® |
| (3) 名称の由来 | サンドファーマ社（現ノバルティス ファーマ社；スイス）で開発された免疫抑制剤（ <u>SANDOZ IMMUNOSUPPRESSANT</u> '） |

II-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 | 該当しない |

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$: 1202.61

II-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- } 命名法 : IUPAC

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : サイクロスポリン A、Cyclosporin A
略号 : CYA（シクロスポリン）
記号番号 : OL 27-400

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 溶解性

シクロスポリンの溶解性

溶媒	シクロスポリン1gを溶かすのに必要な溶媒量(mL)	日局の表現
メタノール	< 1	極めて溶けやすい
エタノール(95)	< 1	極めて溶けやすい
アセトニトリル	< 1	極めて溶けやすい
クロロホルム	< 1	極めて溶けやすい
酢酸エチル	< 1	極めて溶けやすい
ジエチルエーテル	1.2	溶けやすい
ベンゼン	2.4	溶けやすい
テトラヒドロフラン	2.6	溶けやすい
アセトン	9.9	溶けやすい
2-プロパノール	18.2	やや溶けやすい
シクロヘキサン	63.3	やや溶けにくい
ヘキサン	296	溶けにくい
水	32,000	ほとんど溶けない
0.1mol/L 塩酸	31,000	ほとんど溶けない
0.1mol/L 水酸化ナトリウム	30,000	ほとんど溶けない
pH 7 緩衝液*	56,000	ほとんど溶けない

* 日局、pH7.0 のリン酸塩緩衝液
試験法：日局

(3) 吸湿性

臨界相対湿度は該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 143℃（日局一般試験法；融点測定法）

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

logP=2.92（1-オクタノール・水緩衝液）¹⁾

(7) その他の主な示性値

施光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-185～-193°

（乾燥物に換算したもの 0.1g、メタノール、20mL、100mm）

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	36ヵ月	金属キャップ付きガラス製薬品瓶	規格内
苛酷試験	40℃・75%RH	6ヵ月	金属キャップ付きガラス製薬品瓶	規格内
	50℃・75%RH	2ヵ月	金属キャップ付きガラス製薬品瓶	規格内
	室内散光(60万ルクス)	—	金属キャップ付きガラス製薬品瓶	規格内

Ⅲ-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」による（赤外吸収スペクトル測定法、臭化カリウム錠剤法）
定量法：日局「シクロスポリン」による（HPLC 法）

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

区別：注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	淡黄色の粘性の液

アンプルはワンポイントカットアンプルである。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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[0.5 mg/mL]のpH及び浸透圧比。

屈折率：約 1.44

比重：0.970～0.990

(5) その他

窒素を充填している

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	サンディムン点滴静注用 250mg
有効成分	1 アンプル（5mL）中シクロスポリン（日局）250mg
添加剤	ポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホル [®] EL）3.25g 及びエタノール適量含有する。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

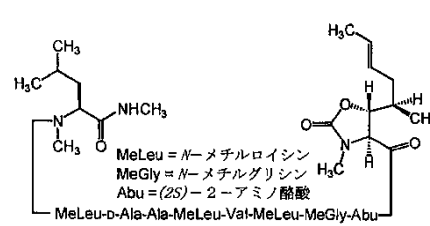
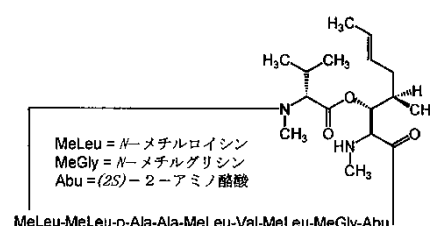
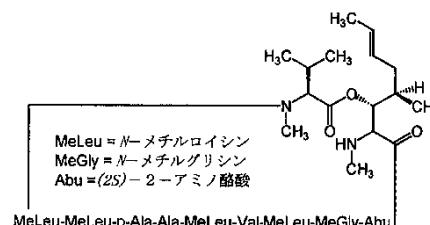
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

主な類縁物質	化学名	構造式
005-95	<i>N</i> -[(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-Methyl-5- {(1 <i>R</i> ,3 <i>E</i>)-1-methylpent-3- enyl}-2-oxooxazolidine-4- carbonyl]-L-2-aminobuta- noyl- <i>N</i> -methylglycyl- <i>N</i> - methyl-L-leucyl-L-valyl- <i>N</i> - methyl-L-leucyl-L-alanyl- D-alanyl- <i>N</i> -methyl-L- leucyl- <i>N</i> -methyl-L-leucyl- <i>N</i> -methylamide	 MeLeu = <i>N</i> -メチルロイシン MeGly = <i>N</i> -メチルグリシン Abu = (2 <i>S</i>)-2-アミノ酪酸 MeLeu-D-Ala-Ala-MeLeu-Val-MeLeu-MeGly-Abu
イソシクロスポリンH	[{(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>E</i>)-3-Hy- droxy-4-methyl-2-methyl- amino-6-octenyl}-L-2- aminobutanoyl- <i>N</i> -methyl- glycyl- <i>N</i> -methyl-L-leucyl- L-valyl- <i>N</i> -methyl-L-leucyl- L-alanyl-D-alanyl- <i>N</i> -me- thyl-L-leucyl- <i>N</i> -methyl-L- leucyl- <i>N</i> -methyl-D-valyl] cyclic ester	 MeLeu = <i>N</i> -メチルロイシン MeGly = <i>N</i> -メチルグリシン Abu = (2 <i>S</i>)-2-アミノ酪酸 MeLeu-MeLeu-D-Ala-Ala-MeLeu-Val-MeLeu-MeGly-Abu
イソシクロスポリンA	[{(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>E</i>)-3-Hy- droxy-4-methyl-2-methyl- amino-6-octenyl}-L-2- aminobutanoyl- <i>N</i> -methyl- glycyl- <i>N</i> -methyl-L-leucyl- L-valyl- <i>N</i> -methyl-L-leucyl- L-alanyl-D-alanyl- <i>N</i> -me- thyl-L-leucyl- <i>N</i> -methyl-L- leucyl- <i>N</i> -methyl-L-valyl] cyclic ester	 MeLeu = <i>N</i> -メチルロイシン MeGly = <i>N</i> -メチルグリシン Abu = (2 <i>S</i>)-2-アミノ酪酸 MeLeu-MeLeu-D-Ala-Ala-MeLeu-Val-MeLeu-MeGly-Abu

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

シクロスポリン注射液を種々の条件下に保存し、長期保存試験及び苛酷試験を行った結果、いずれの試験項目においてもほとんど変化は認められず安定であった。

サンディミュン注射液の安定性試験結果

保存条件・保存期間				試験項目	試験結果
長期保存試験	無色透明 アンプル	室温	36ヵ月	外観、屈折率、 HPLC、含量	規格内
苛酷試験	同上	40℃・75% RH	6ヵ月	同上	同上
	同上	50℃・75% RH	2ヵ月	同上	同上
	同上	室内散光	60万ルクス	同上	同上

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

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。

本剤を生理食塩液及びブドウ糖注射液で 100 倍に希釈した場合、48 時間後でも安定であった。

生理食塩液中での
サンディミュン注射液の安定性

希釈後の 時間(hr)	外観	定量値 (%)	分解物	pH
0	—	97.7	—	6.9
4	*	100.2	**	6.9
8	*	99.5	**	6.9
24	—	—	—	6.9
48	*	100.6	**	6.9

希釈比 1 : 100

* 開始時と比較して変化を認めない。

**開始時と比較してHPLC上で変化を認めない。

ブドウ糖注射液中の
サンディミュン注射液の安定性

希釈後の 時間(hr)	外観	定量値 (%)	分解物	pH
0	—	98.0	—	6.1
4	*	101.1	**	6.1
8	*	100.2	**	6.1
24	—	—	—	6.1
48	*	100.8	**	6.1

希釈比 1 : 100

* 開始時と比較して変化を認めない。

**開始時と比較して HPLC 上で変化を認めない。

輸液容器・輸液セットの使用時：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。〕

（「IV-12. その他」の項参照）

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部の監視を十分にを行い、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。〕

（「IV-12. その他」の項参照）

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。〕

（「IV-12. その他」の項参照）

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。〕

（「IV-12. その他」の項参照）

IV-8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

pH 変動試験値

成分 単位/容量	規格 pH	試料 pH	1/10mol/L HCl(A)mL 1/10mol/L NaOH(B)mL	最終pH または 変化点 pH	移動指 数	浸透圧比 (約)
シクロスポリン 250mg/5mL +生食 500mL	4.5～ 7.0	6.67	(A)10.0	1.58	5.09	1
			(B)10.0	12.50	5.83	

他剤と配合した場合、一部の製剤で外観変化がみられている。

別添：サンディミュン注射液配合変化試験（p73～p76）参照

IV-9. 溶出性

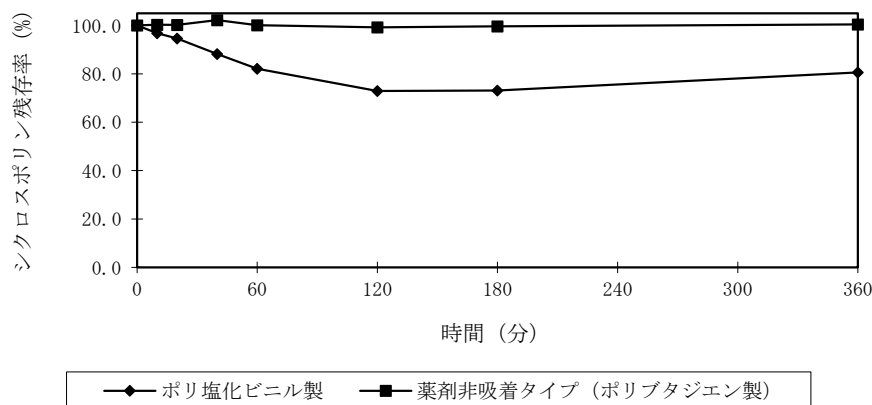
該当しない

IV-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	特記事項なし
(2) 包装	サンディミュン点滴静注用 250mg 5mL 5 管
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	無色透明のガラス製ワンポイントカットアンプル
IV-11. 別途提供される資材類	特になし

IV-12. その他

- 1) PVC 製輸液容器へのシクロスポリンの吸着
ポリ塩化ビニル (PVC) バック中で生理食塩液に 100 倍希釈し 24 時間保存した時、シクロスポリン含量は 5.6%低下した。一方、ガラス、ポリプロピレン容器中では、含量の低下は認められなかった。²⁾
- 2) PVC 製輸液セットへのシクロスポリンの吸着
ポリ塩化ビニル (PVC) 製の輸液セットを用いる時、シクロスポリンが輸液チューブに吸着し、含量の低下を生じることが報告されている。²⁾
輸液セットへの吸着量は、その種類で異なり、また、シクロスポリン希釈濃度、点滴速度、輸液チューブの長さ等により影響を受けることが知られている。
下記の条件にて、PVC 製ポンプ用定量輸液セットとポリブタジエン製薬剤非吸着タイプのポンプ用定量輸液セットにおける吸着性を検討した。結果を下記に示す。薬剤非吸着タイプの輸液セットではほとんどシクロスポリンの吸着は認められなかったが、一方、PVC 製の輸液セットでは、シクロスポリン残存率は投与開始時より低下が認められ、60 分後では 82.1%、120 分後では 79.2%、360 分後では 80.6%を示し、シクロスポリンの吸着が認められた。



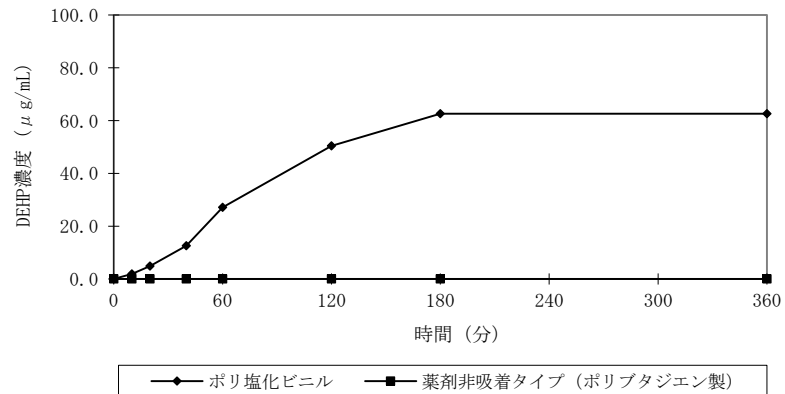
●試験条件

- ・ポンプ用定量輸液セット (テルモ社製)
PVC 製 (TS-PM270L10)、
非吸着タイプ・ポリブタジエン製 (TS-PM374L10)
- ・点滴速度：10mL/hr
- ・使用薬剤：生理食塩液 500mL にサンディミュン注 5mL を混合 (100 倍希釈)
- ・測定ポイント：滴下前、10 分後、20 分後、40 分後、60 分後、120 分後、180 分後、360 分後

3) PVC の可塑剤（ジエチルヘキシルフタレート）の溶出

本剤含有のポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホール®EL）により、ポリ塩化ビニル（PVC）の可塑剤（軟化剤）であるジエチルヘキシルフタレート（DEHP）が輸液中に溶出するとの報告がある。^{3, 4)}

PVC 製ポンプ用定量輸液セットとポリブタジエン製薬剤非吸着タイプのポンプ用定量輸液セットを用い②と同様の条件で検討した結果、PVC 製からの DEHP 溶出量は滴下後 60 分では $27.1 \mu\text{g/mL}$ 、180 分では $62.6 \mu\text{g/mL}$ 、360 分では $62.6 \mu\text{g/mL}$ を示し、滴下開始から 360 分までの DEHP 総溶出量は約 3 mg であった。



参考：DEHP の毒性について

ラットまたはマウスを用いた動物実験において、肝毒性（発癌性、ペルオキシソーム増殖）及び生殖発生毒性（胎児毒性、催奇形性及び精巣毒性）が知られている。これらは、動物の感受性に依存しており、げっ歯類では高い感受性が認められている。種特異性を考慮すると、これらの毒性がヒトに発現する可能性は低いと考えられている。

4) ポリカーボネート製の輸液セット使用時におけるひび割れ及び液漏れの発生について

ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等のコネクターを使用した際、ひび割れ（クラック）が生じたとの報告がある。⁵⁾

これは本剤含有のポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホール®EL）及びエタノールによる影響と考えられ、濃度が高いほど発生しやすいが、通常の 100 倍希釈でも 1 日目より生じるおそれがある。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。

なお、ポリプロピレン製の三方活栓においては、7 日間の観察でひび割れは認められていない。

5) シリンジ内希釈時における浮遊物の発生について（シリコンオイルの影響）

シリコンオイルが塗布されたシリンジ内で本剤を生理食塩液を用いて 100 倍に希釈した時、シクロスポリンとシリコンオイルの混合物が形成され、白色綿状の浮遊物がみられたとの報告がある。⁶⁾

これは本剤含有のポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホール®EL）がシリンジ内のシリコンオイルを溶出させ、溶解度の低いシクロスポリンとシリコンオイルの混合物を形成するため浮遊物が発生すると考えられる。なお、シリコンフリーのシリンジを用いて同様の条件で本剤を希釈した場合、浮遊物の析出が認められないことが確認されている。

従って、やむを得ずこのような特殊な希釈が必要な場合*には、シリコンフリーのシリンジを使用すること。なお、この浮遊物は輸液フィルター（テルモ：TF-SL0425V、 $0.45 \mu\text{m}$ ）を装着することにより、シクロスポリンの含量の変動は少なく浮遊物を除去できることが確認されている。

*シリンジ内で特殊な希釈が必要な場合：小児骨髄移植や輸液による水分摂取量を制限する必要がある患者では、シリンジポンプを用いた精密持続点滴静注を施行することがある。

- 6) 滴下制御方式の輸液ポンプ使用時における滴下量の減少について
滴下制御方式の輸液ポンプを使用して滴下した時、滴下量が減少したとの報告がある。⁷⁾
滴下制御方式の輸液ポンプを使用し本剤を滴下すると、その流量精度は設定値の約－47%になることが確認された。これは本剤含有のポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホール®EL）の界面活性作用により本剤の液滴が小さくなることによると考えられる。滴下制御方式の輸液ポンプを使用し正確な投与を行う際は、適正な流量に補正する必要がある。
なお、流量制御方式の輸液ポンプを使用して本剤を滴下した時には、大きな流量低下がみられていない。

（「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照）

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、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

V-2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

〈腎移植、骨髄移植、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 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。

〈肝移植、小腸移植〉

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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

臓器移植はいずれも重症でかつ症例が少ないため、腎移植及び骨髄移植においては、海外の投与量を参考に国内で予備臨床試験を実施し、肝移植では、国内市販後調査で得られた症例に基づき承認された。

また、心移植、肺移植、脾移植は患者数が極めて少なく、新たな臨床試験を国内で実施することが困難なため、海外における臨床試験及び国内における海外渡航移植患者等の臨床成績より承認された。

小腸移植における国内でのシクロスポリン使用実績は報告されておらず（2012 年 3 月時点）、外国(米国)においても使用実績は非常に限られているが、副作用等の理由のためタクロリムスからシクロスポリンへの切り換え例が報告されている。したがって、シクロスポリンへの切り換えの必要性が他の臓器移植と同様に予測され、治療の選択肢として承認された。

V-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

7.1 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。

（解説）

臓器移植患者においては、投与方法や患者背景、シクロスポリンの投与期間等によりその目標トラフ値は異なるが、各目標域より低い場合には免疫抑制作用が不十分なため、拒絶反応が発現する可能性がある。一方、トラフ値が高い場合には腎障害等の副作用が発現するおそれがあるため、移植直後は頻回に血中濃度を測定するよう注意を喚起した。

※トラフ値：

反復投与する場合の次回投与直前の血中濃度で、全血にて HPLC 法、EIA 法、CLIA、CEDIA 法等で測定する。

7.2 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。

(解説)

臓器移植では、併用薬剤の種類、患者の状態等により、使用されるシクロスポリンの量は様々である。多剤併用療法を実施している施設では、シクロスポリンの投与量が低く設定される場合もあるが、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、十分に患者の状態や併用薬等を考慮し、投与量を調節するよう注意を喚起した。

V-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

忍容性試験は経口投与で行った。

腎移植患者*の男性 4 例において、本剤の維持量と考えられる 4 mg/kg/日を原則として 7 日間投与し、一般症状、血圧、脈拍、体温、尿量、心電図、血液・尿検査を検討した結果、2 例に血清クレアチニン値の上昇を認めた。1 例は慢性拒絶反応の進行によるものと考えられ、1 例はシクロスポリンの腎毒性の影響も示唆された。¹⁸⁾

*腎移植患者：腎移植後 9～75 ヶ月経過し、アザチオプリン、副腎皮質ホルモン剤を主体とした免疫抑制療法を受けている 19～34 歳の男性患者。(死体腎移植、生体腎移植各 2 例)

(3) 用量反応探索試験

国内臨床試験では、該当する試験は実施していない。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内臨床試験では、該当する試験は実施していない。

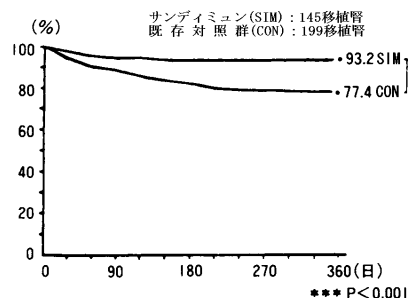
臓器移植は重症かつ症例が少ないため、いずれも国内で二重盲検比較試験を実施していない。

腎移植

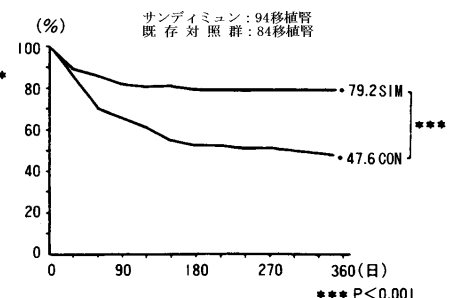
腎移植患者 238 例（生体腎 145 例、死体腎 93 例・94 移植腎）を対象として、他の免疫抑制剤の投与を受けた既存対照群 283 例（生体腎 199 例、死体腎 84 例）と比較検討した結果、本剤投与群の 1 年生着率は死体腎(79.2%)、生体腎(93.2%)共に既存対照群に比し有意に高い成績が得られた。また、本剤投与により副腎皮質ホルモン剤の減量及び入院日数の短縮等がみられ本剤の有用性が示された。また、急性拒絶反応を既存対照群と比較検討した結果、発現率、発現回数及び 1 例あたりの発現回数のいずれにおいても、サンディミュン投与群が有意に少なかった。⁸⁾

・サンディミュン投与方法：

経口投与を原則として、初期投与量 12 mg/kg/日を移植前日ないし手術日より開始し、2 週間おきに 2 mg/kg/日ずつ減量、4 mg/kg/日を維持量とした。手術日のみは経口投与量の 1/3 を静脈内投与した。



生体腎移植の生着率曲線



死体腎移植の生着率曲線

急性拒絶反応発現例数および回数

項目		生体腎移植			死体腎移植		
		サンディミュン群	既存対照群	検定	サンディミュン群	既存対照群	検定
急性拒絶 反応の発現率	全例	57/145 (39.3)		***	40/94 (42.6)		***
	1年経過例	14/33 (42.4)	141/199 (70.9)	**	11/28 (39.3)	72/84 (85.7)	***
	1年未満例	43/112 (38.4)		***	29/66 (43.9)		***
	延べ回数	75	259	U検定***	46	129	U検定***
回数/全移植腎数		75/145=0.5	259/199=1.3	t検定**	46/94=0.5	129/84=1.5	t検定**

() : % ** : p<0.01 *** : p<0.001

心移植 ^{10),11)}

①ネオオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後 6 ヶ月までの成績では、国際心肺移植学会 (ISHLT) の重症度基準でグレード 3A 以上の拒絶反応発現率は、ネオオーラル群 42.6%(80 例/188 例)、サンディミュン群 41.7%(80 例/192 例)であった。また、生存率はネオオーラル群 93.1%(175 例/188 例)、サンディミュン群 92.7%(178 例/192 例)であった。移植後 6 ヶ月までに 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)

肺移植 ^{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)

膵移植 ¹⁴⁾

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

2) 安全性試験

(5) 患者・病態別試験

(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

作為に割り付け比較検討した結果、移植後 1 年までの移植臓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)

小腸移植

小腸移植における拒絶反応の抑制^{15),16)}

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。

骨髄移植

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。

また、サンディミュン投与群とメトトレキサート投与群を投与し比較した結果、GVHD 予防効果は同等であった。¹⁷⁾

- ・サンディミュン投与方法：
原則として移植前日より 3～5 mg/kg/日を静脈内投与し、経口投与可能となり次第 6～12 mg/kg/日を経口投与した。
- ・メトトレキサート投与方法：
移植後 1、3、5、7 日目、以後週 1 回、10 mg/m²を静脈内投与した。

肝移植⁹⁾

肝移植における拒絶反応の抑制

(a) 生着率

海外で移植を受け帰国した 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、2 年及び 3 年生着率は共に 95.5%、1 年、2 年生存率は共に 95.7%、3 年生存率は 82.0%であった。

肝移植施行から最終評価時までの投与期間は 200～1,810 日で、最長は 5 年であった。

(b) 拒絶反応

投与期間中に拒絶反応がみられなかった症例は 54.2%(13 例/24 例)で、急性拒絶反応は 41.7%(10 例)に 10 回、慢性拒絶反応は 16.7%(4 例)に 7 回みられた。

国内臨床試験では、該当する試験は実施していない。

使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は副作用の概要の項に記載した。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

サンディミュン点滴静注用も含むシクロスポリン製剤の心移植、肺移植、脾移植の再審査結果を以下に示す。

- 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
- (7) その他

心移植

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

安全性

75 例が安全性解析対象とされた。本調査の副作用発現症例率は 52.0%（39/75 例）であった。本調査における主な副作用の種類と頻度は、高血圧及び腎機能障害が各 9.3%（7 例）、腎不全、血中クレアチニン増加、及び白血球数減少が各 4.0%（3 例）であった。

有効性

75 例が有効性解析対象とされた。有効性の指標は、移植心生着状況及び拒絶反応発現状況とした。最終観察時点での移植心の生着の有無は、生着が 74 例であり、生着率は 98.7%（74/75 例）であった。『新規移植症例』46 例において、生着が 46 例、生着率は 100.0%（46/46 例）であり、『承認前移植症例』29 例において、生着が 28 例、生着率は 96.6%（28/29 例）であった。

肺移植

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

安全性

91 例が安全性解析対象とされた。本調査の副作用発現症例率は 48.4%（44/91 例）であった。本調査における主な副作用と頻度は、肺炎及びサイトメガロウイルス血症が各 11.0%（10 例）、腎機能障害が 7.7%（7 例）、及び肝機能異常が 5.5%（5 例）であった。

有効性

91 例が有効性解析対象とされた。有効性の指標は、生存状況及び拒絶反応発現状況とした。最終観察時点での生存の有無は、生存が 79 例であり、生存率は 86.8%（79/91 例）であった。『一次治療症例』66 例において、生存が 56 例、生存率は 84.8%（56/66 例）、『救済治療症例』1 例は死亡した。また、『承認前移植症例』24 例において、生存が 23 例、生存率は 95.8%（23/24）であった。

脾移植

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

安全性

5 例が安全性解析対象とされた。副作用は 2 例に 2 件報告された。発現した副作用は、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎及び発熱であった。

有効性

5 例が有効性解析対象とされた。有効性の指標は、生存状況及び拒絶反応発現状況とした。最終観察時点での生存の有無は、生存が 5 例であった。拒絶反応は 2 例に 2 件報告された。最終観察時点において移植脾は 5 例全例で生着していた。『一次治療症例』4 例において、拒絶反応は 2 例に 2 件報告された。『救済治療症例』1 例において、拒絶反応の発現はなかった。

該当しない

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理学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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

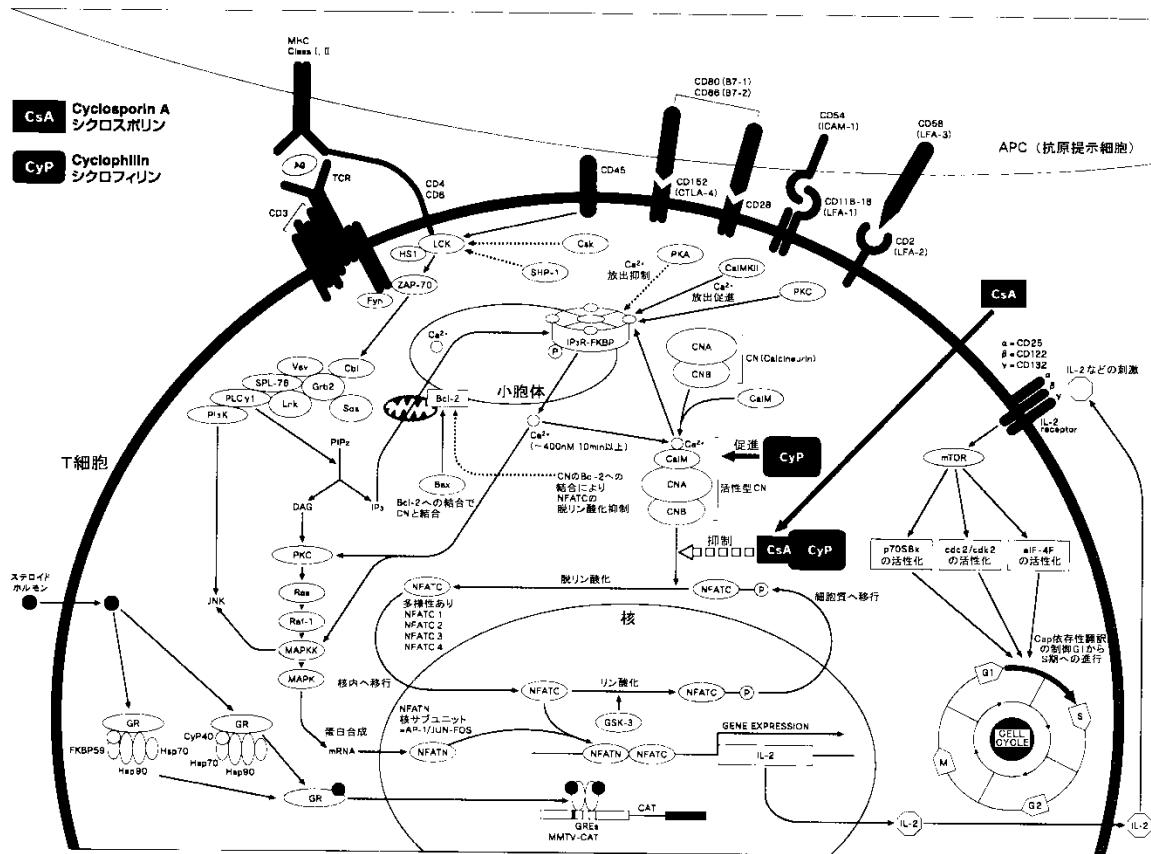
作用部位：主としてT細胞（ヘルパーT細胞に選択的）

作用機序：シクロスポリンは主としてT細胞（ヘルパーT細胞）によるインターロイキン-2（IL-2）等のサイトカイン産生を阻害することにより、強力な免疫抑制作用を示す。

この産生阻害は、シクロスポリンがシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害することによる「カルシニューリンインヒビター」。

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、IL-2 に代表されるサイトカインの産生が抑制される。19)20)

カルシニューリンインヒビター：シクロスポリン作用機序



AP-1: Activating protein-1

CaM: Calmodulin カルモジュリン

CN: Calcineurin カルシニューリン

DAG: Diacylglycerol ジアシルグリセロール

Fyn: fgr/yes related novel gene

IP3: inositol-(1,4,5)-triphosphate

イノシトール1,4,5-3リン酸

NFAT: nuclear factor of activated T cells

PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase

PIP2: phosphatidylinositol-4,5-diphosphate

PKC: protein kinase C

PLCγ1: phospholipase Cγ1

TCR: T cell Receptor T細胞受容体

Zap-70: zeta chain-associated protein 70

T細胞活性化のメカニズム

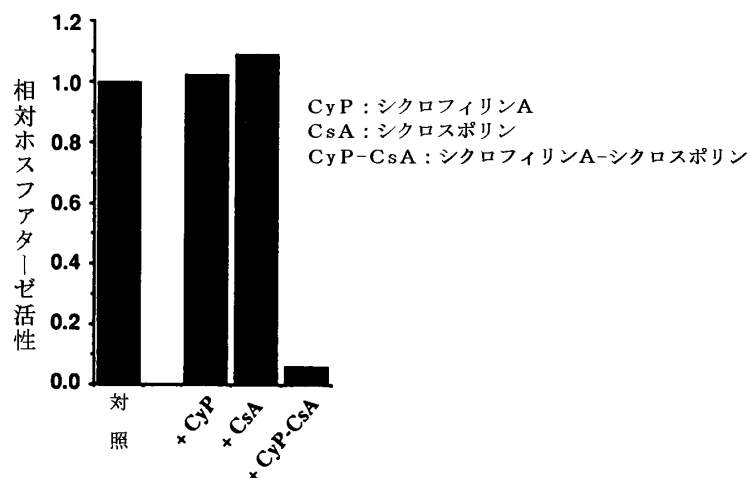
- ①抗原による刺激は、T細胞受容体を介してチロシンキナーゼ、ホスホリパーゼC(PLC)を活性化し、ホスファチジルイノシトール(PI)のターンオーバーを促進させる。その結果、細胞内カルシウムイオン濃度(Ca^{2+})が上昇する。
- ② Ca^{2+} 存在下で活性化されたカルモジュリンは、カルシニューリン(サブユニットA及びB)を活性化させる。
- ③活性化されたカルシニューリンは、IL-2遺伝子の転写調節因子NFATの細胞質サブユニット(NFATC)を脱リン酸化し、核内に移行させる。
- ④IL-2遺伝子が発現し、IL-2が産生される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. カルシニューリンインヒビターとしての作用

①カルモジュリン依存性カルシニューリン活性阻害作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

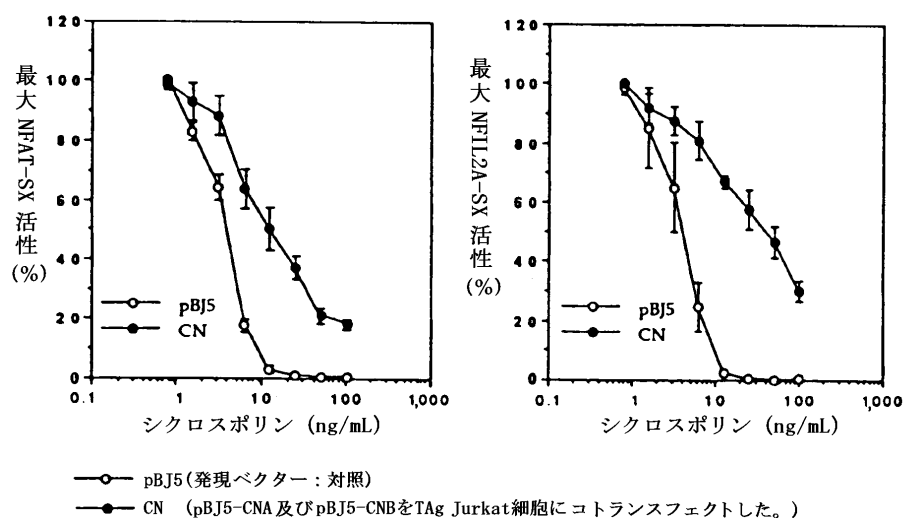
シクロフィリン-シクロスポリン添加により、カルモジュリン依存性ホスファターゼ活性が有意に抑制された。



*カルシニューリン (40nM) 、 カルモジュリン (80nM)
シクロフィリン A (200nM) 、 シクロスポリン (300nM)

〔試験方法〕 cAMP 依存プロテインキナーゼの RII サブユニットのリン酸化部位に関連する合成ペプチド (DLDVPIPGRFDRRVSVAEE) のセリン残基を、³²P でラベルした ATP でリン酸化した物質を基質として、カルモジュリン、カルシニューリン存在下、各薬剤を添加してインキュベーション後、溶出された ³²P_i をカウントし、コントロールを 1 とした相対ホスファターゼ活性を検討した。

②カルシニューリンを介した T 細胞内転写因子 (NFAT 及び NFIL2A) 活性化抑制作用* (TAg Jurkat 細胞*, *in vitro*)²⁰⁾



*

NFAT-SX : 最小 IL-2 プロモーター遺伝子
 NFIL2A-SX : 分泌アルカリホスファターゼのレポーター遺伝子
 TAg Jurkat 細胞 : SV40 ラージ T 抗原で安定的にトランスフェクトしたヒト T 細胞白血病ライン Jurkat の誘導体細胞
 pBJ5-CNA、pBJ5-CNB : ネズミカルシニューリンの触媒サブユニット A α_1 、B 発現ベクター

[実験方法] シクロスポリン存在下でイオノマイシン及び PMA によって刺激し、分泌アルカリホスファターゼ活性を蛍光測定により検定した。

2. リンパ球への作用

①マイトジェン刺激による、リンパ球増殖抑制作用

1) 核酸前駆物質、チミジン及びウリジン取り込み抑制作用 (マウス脾細胞、*in vitro*)²¹⁾

マウス脾細胞をコンカナバリン A (Con A) で刺激し、 ^3H -チミジン、 ^3H -ウリジンの取り込みの影響をシクロスポリン 30 ng/mL 及び 1 $\mu\text{g/mL}$ 濃度で検討した結果、シクロスポリンは濃度依存的に取り込みを抑制した。

2) リンパ球増殖抑制作用 (マウス脾細胞、*in vitro*)

Con A とシクロスポリンを同時に添加した場合、シクロスポリンは強力なリンパ球増殖抑制作用を示したが、最低 50% 抑制するには 6 時間以内の添加が必要であり、24 時間後以降ではほとんどこの作用は認められなかった。一方、シトシンアラビノシドでは各投与時間において抑制作用は認められなかった。

② インターロイキン-2 (IL-2) 等のサイトカイン産生抑制作用

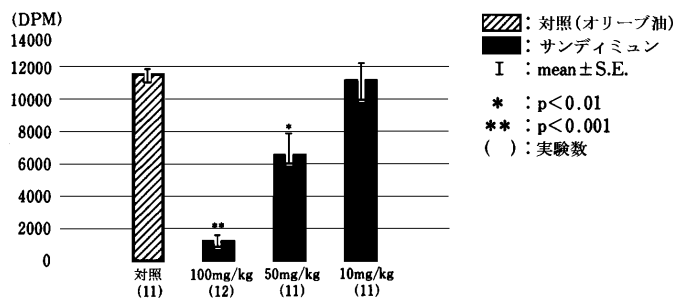
1) IL-2 産生抑制作用 (マウス脾細胞、*in vitro*)²²⁾

シクロスポリン 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度で、腫瘍ライン(P815)刺激による、IL-2 産生 T 細胞の増殖が抑制された。

シクロスポリン濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	IL-2 産生 T 細胞(log10 maintenance titre)	
	シクロスポリン	対照
3.0	<0.3	1.3
1.0	<0.3	1.4
0.1	<0.3	1.4
0.01	1.1	1.3

2) IL-2 産生抑制作用 (マウス脾細胞、*ex vivo*)²³⁾

シクロスポリンを経口投与後摘出したマウス脾臓から分離したリンパ球の培養液に ^3H -チミジンを添加し、その取り込み量から IL-2 活性を測定したところ、用量依存的にチミジン取り込み量が減少し、シクロスポリンによる IL-2 産生抑制作用が認められた。



③ヘルパーT細胞に対する選択的抑制作用

1) T細胞、B細胞増殖に及ぼす作用 (マウス脾細胞、*in vitro*)

シクロスポリンはアザチオプリンやコルヒチンと異なり、選択的に T 細胞増殖を抑制した。

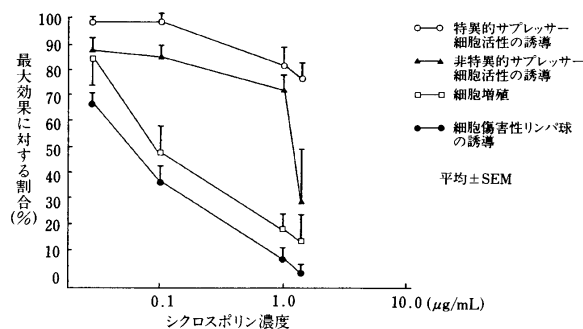
薬 物	濃 度 ($\mu\text{g/mL}$)	T細胞* (抑制%)	B細胞** (抑制%)
シクロスポリン	0.1	83	17
アザチオプリン	0.1	44	39
コルヒチン	0.01	48	57

*T細胞増殖は、正常マウス脾細胞+コンカナバリン A

**B細胞増殖は、ヌードマウス脾細胞+リポポリサッカライドを用いた。

2) ヘルパーT細胞の選択的抑制作用 (ヒト一次リンパ球混合培養、*in vitro*)²⁴⁾

特異的、非特異的サブプレッサー細胞活性化はともに細胞傷害性リンパ球の誘導に比べ、シクロスポリン (0.064、1.0、2.5 $\mu\text{g/mL}$) 存在下でも有意に大きく保たれた ($p < 0.001$)。



3. 移植モデルへの作用 (*in vivo*)

腎 (ウサギ、イヌ)、肝 (イヌ)、心 (ブタ)、心・肺 (サル)、肺 (イヌ)、脾 (イヌ) 及び骨髄 (ウサギ、ラット) 移植モデルにおいて、同種移植片の生着期間または生存日数の延長が認められた。

また、骨髄移植における、移植片対宿主反応の予防 (ウサギ) 及び治療効果 (ラット) が認められた。

移植 モデル	動物種	試験方法	投与量・経路・ 期間	試 験 結 果																	
腎 移 植	ウサギ ²⁵⁾	[同種腎移植] 非投与群(n=23)、 自己移植群(n=26)を 対照としたシクロス ポリン群(n=22)との 比較	シクロスポリン 25 mg/kg (i.m.)	生存日数の中央値は、非投与群では9日に対しシク ロスポリン群では43日以上を示し、有意な延長が認 められた。(p<0.001) また、シクロスポリン投与群と自己移植群の間には 有意差は認められなかった。																	
	イヌ ²⁶⁾	[同種腎移植における 用量依存についての 検討] 非投与群(n=9)、 2 mg/kg群(n=5)、 5 mg/kg群(n=4)、 10 mg/kg群(n=7)、 20 mg/kg群(n=6)	シクロスポリン 2、5、10、 20 mg/kg (p.o.)	生存日数の中央値は非投与群の8日に対し、5 mg/kg/ 日以上投与群ではそれぞれ21日、28日、31日と延長 した。また、シクロスポリンの投与を中止すると、 全動物が拒絶反応を示した。 <table><tr><td>免疫抑制剤</td><td>生存日数</td><td>生存日数の 中央値</td></tr><tr><td>非投与群</td><td>7～9</td><td>8</td></tr><tr><td>シクロスポリン 2 mg/kg/日</td><td>7～18</td><td>9</td></tr><tr><td>シクロスポリン 5 mg/kg/日</td><td>16～30</td><td>21</td></tr><tr><td>シクロスポリン10 mg/kg/日</td><td>16～75</td><td>28</td></tr><tr><td>シクロスポリン20 mg/kg/日</td><td>24～53</td><td>31</td></tr></table>	免疫抑制剤	生存日数	生存日数の 中央値	非投与群	7～9	8	シクロスポリン 2 mg/kg/日	7～18	9	シクロスポリン 5 mg/kg/日	16～30	21	シクロスポリン10 mg/kg/日	16～75	28	シクロスポリン20 mg/kg/日	24～53
免疫抑制剤	生存日数	生存日数の 中央値																			
非投与群	7～9	8																			
シクロスポリン 2 mg/kg/日	7～18	9																			
シクロスポリン 5 mg/kg/日	16～30	21																			
シクロスポリン10 mg/kg/日	16～75	28																			
シクロスポリン20 mg/kg/日	24～53	31																			
肝 移 植	イヌ ²⁷⁾	[同種肝移植] 非投与群(n=2)及びア ザチオプリン群(n=9) を対照としたシクロ スポリン群(n=9)との 比較	シクロスポリン 20mg/kg (p.o.) アザチオプリン 4～6 mg/kg (p.o.) いずれも i.v.→p.o.	移植後7日、14日及び21日の時点における肝機能 は、薬剤非投与群、アザチオプリン群に比べシクロ スポリン群で極めて良好に保たれた。また、初期投 与量を維持している間に、組織学的にも生化学的 にもシクロスポリン群で拒絶の兆候は認められなかつ た。 <table><tr><td>免疫抑制剤</td><td>生存日 数</td><td>平均生存日 数</td></tr><tr><td>非投与群</td><td>10、12</td><td>11</td></tr><tr><td>シクロスポリン投与群</td><td>6～125</td><td>37.7</td></tr><tr><td>アザチオプリン投与群</td><td>5～45</td><td>16.9 *</td></tr></table> * p<0.05	免疫抑制剤	生存日 数	平均生存日 数	非投与群	10、12	11	シクロスポリン投与群	6～125	37.7	アザチオプリン投与群	5～45	16.9 *					
免疫抑制剤	生存日 数	平均生存日 数																			
非投与群	10、12	11																			
シクロスポリン投与群	6～125	37.7																			
アザチオプリン投与群	5～45	16.9 *																			
心 移 植	ブタ ²⁸⁾	[同種心移植] 非投与群(n=20)、 シクロスポリン0、 2、4日間投与群 (n=5)、シクロスポリ ン連続投与群(n=6)、 アザチオプリン+メ チルプレドニゾロン 連続投与群(n=6)、 アザチオプリン+カ ラゲニン+プロメタ ジン連続投与群 (n=5)、シクロホスフ ァミド誘導体(Asta 036.5122)連続投与 (n=6)との比較	シクロスポリン 15 mg(i.m.) または 25 mg(i.m.)連続 アザチオプリン 5 mg/kg メチルプレドニ ゾロン 5 mg/kg シクロホスファ ミド誘導体 5 mg/kg	シクロスポリンは拒絶反応抑制に最も効果があり、 他の群では一貫した免疫抑制作用を示さなかった。 <table><tr><td>免疫抑制剤</td><td>生存日数の中央値</td></tr><tr><td>非投与</td><td>6</td></tr><tr><td>シクロスポリン15 mg/kg (0、2、4日間)</td><td>22</td></tr><tr><td>シクロスポリン25 mg/kg (連続投与)</td><td>>68</td></tr><tr><td>アザチオプリン+ メチルプレドニゾロン</td><td>6</td></tr><tr><td>アザチオプリン+ カラゲニン+プロメタジン</td><td>6</td></tr><tr><td>シクロホスファミド誘導体</td><td>5.5</td></tr></table>	免疫抑制剤	生存日数の中央値	非投与	6	シクロスポリン15 mg/kg (0、2、4日間)	22	シクロスポリン25 mg/kg (連続投与)	>68	アザチオプリン+ メチルプレドニゾロン	6	アザチオプリン+ カラゲニン+プロメタジン	6	シクロホスファミド誘導体	5.5			
免疫抑制剤	生存日数の中央値																				
非投与	6																				
シクロスポリン15 mg/kg (0、2、4日間)	22																				
シクロスポリン25 mg/kg (連続投与)	>68																				
アザチオプリン+ メチルプレドニゾロン	6																				
アザチオプリン+ カラゲニン+プロメタジン	6																				
シクロホスファミド誘導体	5.5																				
心・ 肺 移植	サル ²⁹⁾	[同種心及び心肺移 植] ・心移植 非投与群(n=6)、 シクロスポリン+ア ザチオプリン併用群 (n=6) ・心・肺移植 シクロスポリン+ア ザチオプリン併用群 (n=3)	アザチオプリン 2 mg/kg (s.c.) + シクロスポリン 25 mg/kg (i.m.) 14日間併用 以降はシクロス ポリン25 mg/kg (i.m.)を単剤で 隔日投与。	心・肺同時移植の3例中1例は生存日数が144日であ ったが、他の2例は生存し、生検所見では、心移植 に比し心臓の変化が非常に乏しく、拒絶反応に起因 する障害は認められなかった。 <table><tr><td>移植</td><td>系統</td><td>免疫抑制 剤</td><td>生存日数</td></tr><tr><td>心</td><td>カニクイザル</td><td>非投与</td><td>5,6,7,8,21,27</td></tr><tr><td>心</td><td>カニクイザル</td><td>シクロスポリン+ アザチオプリン</td><td>66*†,67†,71†, 122*,124*,>263</td></tr><tr><td>心・肺</td><td>アカゲザル</td><td>シクロスポリン+ アザチオプリン</td><td>144*,>218,>254</td></tr></table> *：リンパ腫による死亡 †：拒絶反応による死亡	移植	系統	免疫抑制 剤	生存日数	心	カニクイザル	非投与	5,6,7,8,21,27	心	カニクイザル	シクロスポリン+ アザチオプリン	66*†,67†,71†, 122*,124*,>263	心・肺	アカゲザル	シクロスポリン+ アザチオプリン	144*,>218,>254	
移植	系統	免疫抑制 剤	生存日数																		
心	カニクイザル	非投与	5,6,7,8,21,27																		
心	カニクイザル	シクロスポリン+ アザチオプリン	66*†,67†,71†, 122*,124*,>263																		
心・肺	アカゲザル	シクロスポリン+ アザチオプリン	144*,>218,>254																		

移植 モデル	動物種	試験方法	投与量・経路・ 期間	試 験 結 果																				
肺 移 植	イヌ 30)	[同種肺移植] シクロスポリン単独 群(n=6) シクロスポリン+ア ザチオプリン併用群 (n=6)	シクロスポリン 17 mg/kg (p.o.) 50日間 以降は移植後 125日まで 7 mg/kgに漸減 アザチオプリン 2 mg/kg (p.o.) 14日間	生存日数の中央値は従来の免疫抑制療法の20日に対し、シクロスポリン単独群で135日、アザチオプリン併用群で194日と延長した。しかし生存期間、拒絶反応の発現時期や程度については両群間で差は認められなかった。																				
				<table><tr><td>免疫抑制剤</td><td>生存日数</td><td>生存日数の 中央値</td></tr><tr><td>シクロスポリン</td><td>19～>359</td><td>135</td></tr><tr><td>シクロスポリン+ アザチオプリン</td><td>>75～>732</td><td>194</td></tr></table>	免疫抑制剤	生存日数	生存日数の 中央値	シクロスポリン	19～>359	135	シクロスポリン+ アザチオプリン	>75～>732	194											
免疫抑制剤	生存日数	生存日数の 中央値																						
シクロスポリン	19～>359	135																						
シクロスポリン+ アザチオプリン	>75～>732	194																						
脾 移 植	イヌ 31)	[同種脾移植] 脾全摘対照群(n=5) 非投与群(n=5) アザチオプリン+プレドニゾロン併用群 (n=7) シクロスポリン 18mg/kg群(n=5) シクロスポリン 25mg/kg群(n=10)	シクロスポリン 18 mg/kg(p.o.) または 25mg/kg(p.o.) プレドニゾロン 1.5mg/kg(p.o.) アザチオプリン 3 mg/kg	正常血糖値維持日数の中央値は非投与群の4日に対し、18mg/kg以上投与群ではそれぞれ18日、55日と有意な延長が認められた。また、生存日数の中央値は、非投与群の13日に対し18mg/kg投与群で36日と延長し、25mg/kg投与群では85日と有意に延長した。																				
				<table><tr><td>免疫抑制剤</td><td>正常血糖値維持 日数の中央値</td><td>生存日数の 中央値</td></tr><tr><td>脾全摘対照群</td><td><1</td><td>13</td></tr><tr><td>非投与群</td><td>4</td><td>13</td></tr><tr><td>アザチオプリン+ メチルプレドニゾロン</td><td>9</td><td>23</td></tr><tr><td>シクロスポリン 18mg/kg</td><td>18*</td><td>36</td></tr><tr><td>シクロスポリン 25mg/kg</td><td>55**</td><td>85**</td></tr></table> *p<0.05、**p<0.01	免疫抑制剤	正常血糖値維持 日数の中央値	生存日数の 中央値	脾全摘対照群	<1	13	非投与群	4	13	アザチオプリン+ メチルプレドニゾロン	9	23	シクロスポリン 18mg/kg	18*	36	シクロスポリン 25mg/kg	55**	85**		
免疫抑制剤	正常血糖値維持 日数の中央値	生存日数の 中央値																						
脾全摘対照群	<1	13																						
非投与群	4	13																						
アザチオプリン+ メチルプレドニゾロン	9	23																						
シクロスポリン 18mg/kg	18*	36																						
シクロスポリン 25mg/kg	55**	85**																						
骨 髄 移 植	ウサギ	[移植片対宿主反応 (GVHR)予防効果] 放射線照射群、 放射線照射後同種移植群、 同種移植シクロスポリン投与群、 自己移植群での比較	シクロスポリン 10 mg/kg (i.m.) 28日間	40日目の生存率は同種移植群の10%に対しシクロスポリン群は44%で、100日以上生存はシクロスポリン群のみに認められた。また、組織学的にGVHRの発症率も、シクロスポリン投与により80%以上から25%未満に減少した。																				
				<table><tr><td>治療群</td><td>平均生存日数</td></tr><tr><td>放射線照射群</td><td>6.8日</td></tr><tr><td>同種移植対照群</td><td>15日</td></tr><tr><td>シクロスポリン投与 群</td><td>40日</td></tr></table>	治療群	平均生存日数	放射線照射群	6.8日	同種移植対照群	15日	シクロスポリン投与 群	40日												
治療群	平均生存日数																							
放射線照射群	6.8日																							
同種移植対照群	15日																							
シクロスポリン投与 群	40日																							
骨 髄 移 植	ラット 33)	[移植片対宿主反応 (GVHR)治療効果] 骨髄移植後13日目からシクロスポリンを投与し、治療効果を検討	シクロスポリン 10 mg/kg 20 mg/kg 50 mg/kg (p.o.)	シクロスポリンは確立したGVHRを抑制し、生存期間を延長した。																				
				<table><tr><td>シクロスポリン経口 (mg/kg)</td><td>例 数</td><td>投与日数 (移植後)</td><td>生存日数 の中央値</td></tr><tr><td>非投与</td><td>59</td><td>対照</td><td>31</td></tr><tr><td>10</td><td>10</td><td>毎日13-38</td><td>83</td></tr><tr><td>20*(10)</td><td>19</td><td>毎日13-38</td><td>70</td></tr><tr><td>20</td><td>16</td><td>毎日13-90</td><td>80</td></tr><tr><td>50</td><td>18</td><td>毎日13-38</td><td>83</td></tr></table> *13-16日まで20 mg/kg/日で、17日以後は10 mg/kg/日に減じた。	シクロスポリン経口 (mg/kg)	例 数	投与日数 (移植後)	生存日数 の中央値	非投与	59	対照	31	10	10	毎日13-38	83	20*(10)	19	毎日13-38	70	20	16	毎日13-90	80
シクロスポリン経口 (mg/kg)	例 数	投与日数 (移植後)	生存日数 の中央値																					
非投与	59	対照	31																					
10	10	毎日13-38	83																					
20*(10)	19	毎日13-38	70																					
20	16	毎日13-90	80																					
50	18	毎日13-38	83																					

(3) 作用発現時間・持続
時間

作用発現時間；該当資料なし
持続時間；該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

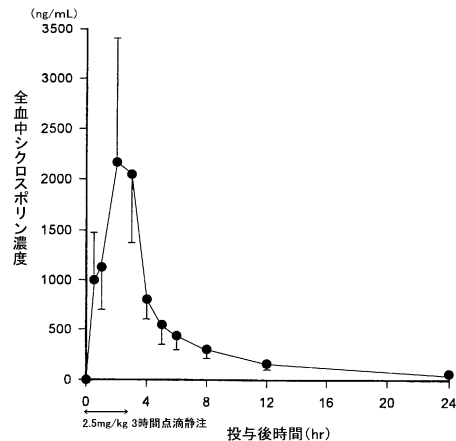
(1) 治療上有効な血中濃度

臓器移植において、拒絶反応及びGVHDを抑制するため、また、シクロスポリンの副作用を軽減するために、血中濃度（トラフ値等）を測定し、適切な投与量を決定することが重要である。具体的な治療域は、移植臓器の種類、治療方法（併用薬剤数、種類及び投与量等）、治療時期、患者の状態等で異なる。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人（外国人データ）³⁵⁾

健康成人 10 例に本剤 2.5 mg/kg を単回 3 時間で点滴静注し、RIA 法によりシクロスポリンの血中濃度を測定し、ノンコンパートメントモデルを用いて解析した結果、最高血中濃度は平均 2,569 ng/mL で、消失半減期は平均 6.1 時間であった。



パラメータ	(平均±S.D.)
C _{max} (ng/mL)	2,569±1,139
AUC (ng·hr/mL)	10,242±2,329
T _{1/2} (hr)	6.1±2.1

(3) 中毒域

目標血中濃度（トラフ値等）の範囲は、疾患、治療方法（併用薬剤）、治療期間、患者の状態等により異なるが、長期に血中濃度が高い場合、腎機能障害等の発生が高くなることが知られている。

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII-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

外国人データ：健康成人 10 例に単回 3 時間で点滴静注³⁵⁾（平均値±S.D.）
消失半減期：6.1±2.1 hr

(4) クリアランス

外国人データ：健康成人 10 例に単回 3 時間で点滴静注³⁵⁾（平均値±S.D.）
317±51 mL·min⁻¹

(5) 分布容積

外国人データ：健康成人 10 例に単回 3 時間で点滴静注³⁵⁾（平均値±S.D.）
82±26 L

(6) その他

該当しない

VII-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

VII-4. 吸収

本剤は静脈内投与により直ちに血中に移行する。

バイオアベイラビリティ
該当しない

VII-5. 分布

参考：雄ラット
³H-シクロスポリンを静脈内投与した際の組織内分布は下記に示すとおりである。静脈内投与後、肝臓、腎臓、副腎、脾臓等において高い濃度を示した。

雄ラットにおける ³H-シクロスポリン 3 mg/kg 静脈内投与後の組織内分布（F 値）
(n=3)

時間(hr) 組織	2	4	8	24	96
血液	0.452 ± 0.018	0.390 ± 0.025	0.309 ± 0.024	0.073 ± 0.008	0.012 ± 0.001
血漿	0.275 ± 0.026	0.255 ± 0.049	0.151 ± 0.014	0.031 ± 0.004	0.004 ± 0.001
脳	0.048 ± 0.013	0.091 ± 0.029	0.037 ± 0.006	0.020 ± 0.007	0.003 ± 0.001
精巣	0.081 ± 0.005	0.129 ± 0.010	0.153 ± 0.019	0.143 ± 0.021	0.046 ± 0.005
精巣上体	0.237 ± 0.047	0.246 ± 0.036	0.353 ± 0.116	0.226 ± 0.040	0.046 ± 0.006
筋肉	0.508 ± 0.072	0.407 ± 0.033	0.268 ± 0.028	0.069 ± 0.012	0.009 ± 0.001
皮膚	0.472 ± 0.050	0.596 ± 0.019	0.608 ± 0.061	0.441 ± 0.024	0.105 ± 0.009
腎周囲脂肪組織	1.753 ± 0.368	2.394 ± 0.111	2.600 ± 0.282	1.080 ± 0.219	0.086 ± 0.006
心臓	1.140 ± 0.083	0.963 ± 0.110	0.675 ± 0.052	0.188 ± 0.018	0.022 ± 0.003
胸腺	0.767 ± 0.094	1.016 ± 0.082	1.036 ± 0.074	0.675 ± 0.058	0.074 ± 0.007
脾臓	3.476 ± 0.578	4.079 ± 0.219	2.974 ± 0.255	0.784 ± 0.086	0.119 ± 0.023
甲状腺	3.539 ± 0.980	3.957 ± 0.905	2.621 ± 0.527	0.891 ± 0.056	0.087 ± 0.018
骨髄	2.517 ± 0.212	2.229 ± 0.176	1.775 ± 0.169	0.580 ± 0.043	0.069 ± 0.018
リンパ球	1.479 ± 0.130	1.899 ± 0.203	1.624 ± 0.077	0.596 ± 0.092	0.053 ± 0.006
唾液腺	3.147 ± 0.211	3.492 ± 0.200	2.591 ± 0.181	0.748 ± 0.127	0.115 ± 0.025
脾臓	2.866 ± 0.298	2.933 ± 0.246	2.160 ± 0.226	0.609 ± 0.040	0.097 ± 0.009
副腎	3.695 ± 0.328	3.322 ± 0.222	1.984 ± 0.254	0.529 ± 0.080	0.078 ± 0.008
腎臓	3.256 ± 0.401	3.004 ± 0.425	2.243 ± 0.156	0.621 ± 0.065	0.094 ± 0.008
肺	1.815 ± 0.117	1.745 ± 0.283	1.168 ± 0.076	0.324 ± 0.041	0.044 ± 0.003
肝臓	4.104 ± 0.395	3.641 ± 0.477	3.226 ± 0.330	0.719 ± 0.084	0.205 ± 0.030
胃腸管	*	*	*	*	0.482 ± 0.155

*：試料なし

(平均値±S.D.)

※単位 1 F は薬物量として 1 g につき血中、組織内で 30 μg に相当する。

(1) 血液－脳関門通過性

通過しにくい。
(脳内毛細血管内皮細胞の P 糖蛋白により能動的に排出される。) ³⁷⁾
上記、雄ラット 30 mg/kg 単回経口投与において、血液に比べ脳内濃度は僅かであった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

移行する。

・外国人データ（腎移植患者）³⁸⁾

シクロスポリン 325 mg を分娩 20 時間前に経口投与した後、母体及び新生児の末梢血（血清）等のシクロスポリン濃度を RIA 法により測定した結果、以下の濃度が検出された。なお、生後 1 週間では新生児末梢血中のシクロスポリン濃度は検出限界以下であった。

測定検体	測定時 (シクロスポリン 投与後の経過時間)	シクロスポリン濃度
母体末梢血（血清）	22時間後	55 ng/mL
新生児末梢血（血清）	48時間後	14 ng/mL
羊水	8時間後	234 ng/mL
臍帯血（血清）	20時間後	57 ng/mL
胎盤	20時間後	385 ng/mL
母乳	22時間後	16 ng/mL

他にも、ヒトで胎盤を通過することが報告されている¹²¹⁾⁻¹²³⁾。

(3) 乳汁への移行性

移行する。

腎移植患者において、150 mg 経口投与直前、3、6、9 時間後の母乳中シクロスポリン濃度は 3 時間後に最高値を示し、330～570 ng/mL の範囲で推移した。³⁹⁾

(4) 髄液への移行性

移行しにくい¹²⁵⁾。

(5) その他の組織への移行性

外国人データ（*in vitro*）³⁶⁾

³H-シクロスポリン（25～500 ng/mL）を用い検討した結果、赤血球中に約 50%、白血球中に約 15%が取り込まれ、残りは血漿中に認められた。

血中成分へのシクロスポリンの分布（%）

分 画 3H-シクロスポリン 濃度(ng/mL)	血漿	白 血 球		赤血球
		リンパ球	顆粒球	
500	33	4	5	58
250	32	6	5	56
100	35	7	6	53
50	47	5	6	41
25	33	9	12	45

(6) 血漿蛋白結合率

外国人データ（*in vitro*）³⁶⁾

90%以上

³H-シクロスポリン（25～500 ng/mL、*in vitro*）を用い検討した結果、血漿分画中ではリポ蛋白と約 65%が結合し、約 30%がアルブミン等の他の血漿蛋白と結合していた。

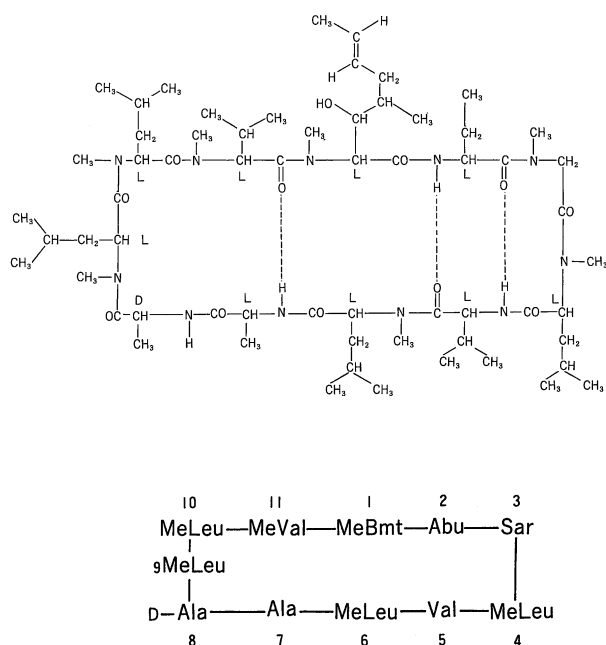
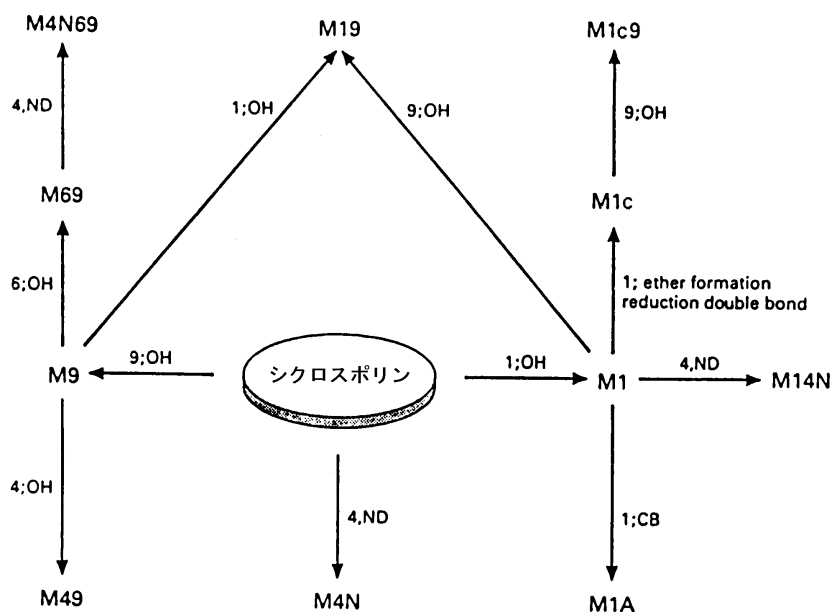
血漿成分へのシクロスポリンの分布（%）

³ H-シクロスポリン濃度 (ng/mL)	500	250	100	50	25
リポ蛋白	71	64	66	64	65
他の血漿蛋白	25	34	31	32	32

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝で代謝される。
代謝経路：主な代謝物は、M1、M9、M4N 等である。



新命名法	酸化部位	旧命名法
M1	1-eta	M17
M1c	1-eta;1-epsilon cyclized	M18
M4N	N-desmethylated in position 4	M21
M9	9-gamma	M1
M19	1-eta,9-gamma	M8
M14N	1-eta,4-N-desmethylated	M25
M49	4-gamma,9-gamma	M10
M4N9	4-N-desmethylated,9-gamma	M13
M69	6-gamma,9-gamma	M16
M1c9	1-eta,1-epsilon cyclized,9-gamma	M26
M4N69	4-N-desmethylated,6-gamma,9-gamma	M9
M1A	1-eta oxidized to an acid	203-218

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

チトクローム P-450 3A 系

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

外国人データ (*in vitro*)⁴⁰⁾
代謝物 (M19、M1c9、M4N9、M1、M9、M1c、M4N) の薬理活性を、一次リンパ球刺激試験、二次リンパ球刺激試験及びマイトジェン刺激試験において検討した。二次リンパ球刺激試験において、各々シクロスポリンに対する比は、M1 と M9 で 0.16、0.14 であった以外、すべて 0.10 以下であった。

参考：
腎移植待機中の透析患者 8 例を対象に、4 mg/kg を単回 2.5 時間かけて投与し、投与後 24 時間までの血中代謝物 (M1、M9、M1c、M4N) の AUC を検討した。
(外国人データ)

血中代謝物の AUC 及び血中未変化体シクロスポリンに対する AUC 比
(経口投与と静脈内投与)

代謝物		M1		M9		M1c		M4N	
投与経路		静脈内	経口	静脈内	経口	静脈内	経口	静脈内	経口
n		8	8	7	8	2	2	4	4
AUC [§]	平均値	2,553	2,232	334	853	812	569	170	266
	S.D.	3,261	2,471	203	561	750	665	108	65
AUC 比*		0.24	0.41	0.047	0.18	0.063	0.081	0.018	0.037

§ : ng・hr/mL
* : 未変化体血中シクロスポリン AUC に対する各代謝物の AUC 比の平均値

静脈内投与において、血中の未変化体シクロスポリンの AUC に対する代謝物の AUC の比は、それぞれの平均が M1 で 0.24、M9 で 0.047、M1c で 0.063、M4N で 0.018 であった。また、M1 及び M9 においては、その比率が経口投与で増加した。⁴¹⁾

VII-7. 排泄

主に胆汁を介して糞中へ排泄される。

骨髓移植患者 1 例に本剤を静脈内投与後、24 時間におけるシクロスポリンの尿中排泄率を検討した結果、0.12% とわずかであった。⁴²⁾
(外国人データ)

参考：動物データ (ラット、イヌ)
³H-シクロスポリンを静脈内投与して検討した結果では、いずれにおいても尿中の排泄は少なく、シクロスポリンは主として胆汁を介して糞中に排泄されると考えられる。

³H-シクロスポリン投与後の尿中、糞中及び胆汁中への排泄率

投与経路	動物種	投与量 (mg/kg)	尿		糞		胆汁		総排泄率 (%)
			排泄率 (%)	時間	排泄率 (%)	時間	排泄率 (%)	時間	
静脈内	ラット	3	9.7	96	59.8	96	—	—	69.5
	ラット	3	15.4	72	12.1	72	59.3	72	86.8
	イヌ	10	17.5	96	—	—	—	—	—

VII-8. トランスポーターに関する情報

P 糖蛋白の阻害作用を有する。

VII-9. 透析等による除去率

腹膜透析：一部灌流液中に移行するが血中濃度の 10%以下で、臨床上では除去量はほとんど無視できる程度であったとの報告がある。⁴³⁾

血液透析：ほとんど除去されない。

・外国人データ⁴⁴⁾

肝移植患者 4 例にシクロスポリン 100～200 mg を 1 日 3 回投与したところ、透析後のシクロスポリンの血中クリアランスに有意な相違はみられなかった。

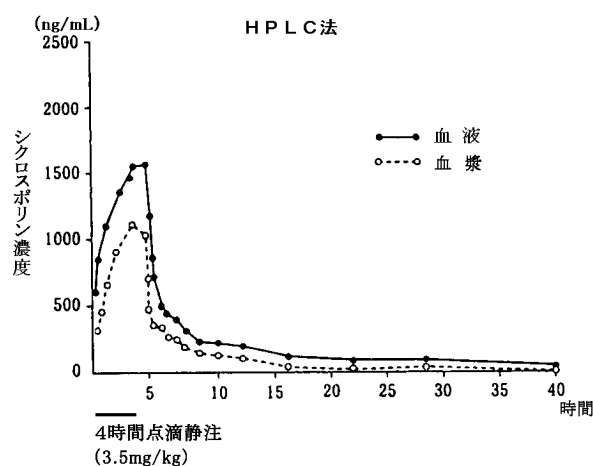
また、透析によって除去されたのは投与量の 1%以下であった。

直接血液灌流：該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

重症腎不全患者（外国人データ）³⁴⁾

重症腎不全患者 4 例に本剤を単回 4 時間で点滴静注し、高速液体クロマトグラフ（HPLC）法によりシクロスポリンの血中濃度を測定した。3-コンパートメントモデルを用いて解析した結果、各コンパートメントにおける消失半減期の平均値はそれぞれ $T_{1/2\alpha}$ 0.10 ± 0.03 時間、 $T_{1/2\beta}$ 1.08 ± 0.25 時間、 $T_{1/2\gamma}$ 15.8 ± 8.4 時間であった。注入終了時に最高血中濃度に達し、その濃度は 3.5 mg/kg 投与例（3 例）では 1,536～2,331 ng/mL（平均値は 1,801 ng/mL）、2.05 mg/kg 投与例（1 例）では 769 ng/mL であった。



VII-11. その他

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-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。

(解説)

臓器移植は移植後の管理が重要であり、生命にかかわる問題を生じることがある。従って、免疫抑制療法に関する専門的な知識と移植患者の管理に十分な経験を持つ医師のもとで行われる必要がある。

VIII-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]

(解説)

2.1 サンディミュン投与による皮疹、発疹等の過敏症状の報告があり、このような既往のある患者にサンディミュンを再投与した場合、再び症状が発現する可能性がある。

2.2 タクロリムス：シクロスポリンとタクロリムスは共に薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4(CYP3A4)により代謝されるため、競合拮抗により相互に血中濃度が上昇する可能性がある。また、タクロリムスにはシクロスポリンと類似の副作用が報告されているため、併用により副作用が増強される可能性がある。

ピタバスタチン、ロスバスタチン：シクロスポリンとピタバスタチン、ロスバスタチンとの併用によりこれらの薬剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるため、併用によりピタバスタチン、ロスバスタチンの副作用発現頻度が増加したり、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現する可能性がある。

ボセンタン：シクロスポリンとボセンタンとの併用によりボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があるため、併用によりボセンタンの副作用発現頻度が増加する可能性がある。また、両剤の併用によりシクロスポリンの血中濃度が約 50%低下したとの報告がある。

アリスキレン：シクロスポリンとアリスキレンとの併用によりアリスキレンの Cmax が約 2.5 倍、AUC が約 5 倍に上昇したとの報告がある。

アスナプレビル：シクロスポリンの有機アニオントランスポーター阻害により、アスナプレビルの肝取込みが抑制され、アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。

バニプレビル、グラゾプレビル：シクロスポリン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、これらの血中濃度が上昇するおそれがある。

ペマフィブラート：シクロスポリンの有機アニオントランスポーター及び薬物代謝酵素チトクローム P450 3A(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。

2.3 機序は不明であるが、コルヒチンとの併用により本剤の血中濃度が上昇することがあり、また、本剤の P 糖蛋白阻害作用により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。

2.4 VIII-7.相互作用 (1) 併用禁忌とその理由の項参照

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	該当しない
VIII-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。
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	8.1 腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST、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。 [11.1.2、11.1.3、11.1.8 参照] 8.2 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[11.1.5 参照] 8.3 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、11.1.12 参照] 8.4 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。 8.5 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。 [11.1.4 参照] 8.6 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。 8.7 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、発現を予測するため、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。少量注入開始後は、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。 [11.1.1 参照] 8.7.1 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。 8.7.2 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。 (解説) 8.1 シクロスポリンの投与により、腎・肝・脾機能障害等の重大な副作用の発現が知られている。このため、サンディミュンの投与にあたっては頻回に臨床検査を実施し、患者の状態を十分に観察した上で異常が認められた場合には、サンディミュンの減量または投与の中止など適切な処置を行うこと。 (「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照) 8.2 シクロスポリンによる免疫抑制下では細菌またはウイルス等に感染しやすく、肺炎あるいは敗血症等の重篤な感染症を発現するおそれがある。また、既に感染症に罹患している場合、その症状をさらに悪化させる可能性があるため注意を喚起した。 (「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照) 8.3 他の免疫抑制剤と併用した場合、過度の免疫抑制により重篤な感染症が発現したり、EB ウイルス等の腫瘍ウイルスに感染し、悪性リンパ腫が発生したりする可能性がある。このため、免疫抑制剤の多剤併用には十分な注意が必要である。 (「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照) 8.4 腎移植におけるシクロスポリンの多施設共同研究報告では、副腎皮質ホルモン剤の投与量は対照群に比べ、シクロスポリン併用群で半減しており、感染症も含めた副作用の発現頻度を比較すると同程度か、シクロスポリン

併用群の方がやや低い傾向がみられた。しかし、副腎皮質ホルモン剤の副作用は依然見られる可能性があるため、引き続き観察する必要がある。^{8), 46)}

8.5 本剤の投与により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が発現することがある。その要因の一つとして血圧上昇が考えられているので、定期的に血圧測定を行い、異常が見られた場合には、降圧剤投与など適切な処置を行う必要があるため、注意を喚起した。

(「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.6 本剤の投与により中樞神経系障害が発現することがあるが、その要因の一つとして低マグネシウム血症が考えられている。特に移植直後はマグネシウムの変動に留意し、また、低マグネシウム血症がみられた場合にはマグネシウムを補給するなどの適切な処置を行う必要があるため、注意を喚起した。

(「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.7 本剤の添加物であるポリオキシエチレンヒマシ油によりショックがみられることが報告されているので、注意を喚起した。

8.7.1 本剤によるショック等の重篤な過敏反応の副作用の予測のための注意及び対処方法を記載し、注意を喚起した。

8.7.2 本剤の添加物であるポリオキシエチレンヒマシ油を含有する成分について、ショック及び高脂血症がみられたとの報告があるため、注意を喚起した。

VIII-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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

[11.1.1 参照]

9.1.2 薬物過敏症の既往歴のある患者

[11.1.1 参照]

(解説)

「重要な基本的注意」の項に記載がある事項で、本剤の添加物であるポリオキシエチレンヒマシ油によるショック等の重篤な過敏反応の発現の報告があり⁴⁵⁾、これらの予測のため、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が必要であることから、注意を喚起した。

(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

9.1.3 腎機能障害のある患者

腎機能が悪化するおそれがある。

9.1.4 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。

9.1.5 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。

(解説)

「重要な基本的注意」及び「副作用」の項に記載がある事項で、該当する患者には副作用発現の防止のために慎重に投与する必要があることから、本項にも記載し注意を喚起した。

(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」「VIII-8. 副作用」の項参照)

9.1.6 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。

(解説)

悪性腫瘍またはその既往歴のある患者にサンディミュンを投与する場合、患者の免疫監視機構が低下し、悪性腫瘍が進行または再発する恐れがあるため、該当する患者には慎重に投与する必要がある。

9.1.7 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。

(解説)

免疫抑制剤が投与された B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアの患者において、HBV 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。一方で、HBs 抗原陰性の患者において免疫抑制剤投与後に HBV の再活性化による肝炎を発症したとの報告もある。これらのことは、免疫抑制剤投与により HBV が再活性化し B 型肝炎を発症したものと考えられている。また、C 型肝炎ウイルス (HCV) キャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎が悪化した症例が報告されている。このため、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、肝炎の発症・悪化に対する注意を喚起した。

(「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

(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]

(解説)

「重要な基本的注意」及び「副作用」の項に記載がある事項で、該当する患者には副作用発現の防止のために慎重に投与する必要があることから、本項にも記載し注意を喚起した。また、機序は不明であるが、コルヒチンとの併用により本剤の血中濃度が上昇することがあり、また、本剤の P 糖蛋白阻害作用により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。

(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」「VIII-8. 副作用」の項参照)

(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]

(解説)

「重要な基本的注意」及び「副作用」の項に記載がある事項で、該当する患者には副作用発現の防止のために慎重に投与する必要があることから、本項にも記載し注意を喚起した。また、機序は不明であるが、コルヒチンとの併用により本剤の血中濃度が上昇することがあり、また、本剤の P 糖蛋白阻害作用により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。

(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」「VIII-8. 副作用」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

該当しない

(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^{1~4)}。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある⁵⁾。

（解説）

- (1) シクロスポリンは、動物（ラット）の生殖発生毒性試験において、15 mg/kg 経口投与で難産、周産期の胎児の死亡増加、25 mg/kg 経口投与で奇形（心室中隔欠損）が報告されている。

（「IX-2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照）

なお、妊娠における十分な比較試験は実施されていないが、腎移植患者等で妊娠・出産を希望する患者で、シクロスポリン製剤を投与した報告がある。

<報告事例>

海外において、サンディミュンまたはネオオーラルを投与した腎移植患者 405 件の妊娠調査において、304 件（75%）が生児出産で奇形はみられていないが、低体重児、未熟児の出産率が高く、特に腎機能低下例では母体の移植片拒絶の危険が高いことが報告されている。¹¹²⁾

海外において、シクロスポリン服用中の心移植患者が妊娠中に胎児の血液からシクロスポリンを検出したこと^{120),122)}、シクロスポリン服用中の腎移植患者が妊娠中にシクロスポリンの胎盤通過を確認したこと¹²¹⁾、シクロスポリン服用中の腎移植患者の母体と胎児の組織で同程度のシクロスポリン濃度を検出したことが報告されている¹²³⁾。また、全臓器移植後妊娠登録機関（NTPR : National Transplantation Pregnancy Registry）から、各臓器移植後（腎臓、脾臓、肝臓、心臓）にシクロスポリンを含む複数の免疫抑制剤での治療を受けていた妊婦 2368 例（2453 児）において、早産および低出生体重、先天奇形が報告されている¹²⁴⁾。

(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。

（解説）

- (2) シクロスポリンは乳汁中に移行することが報告されており、新生児に授乳した場合、免疫抑制による合併症や腎毒性等の発生の危険が報告されている。

（「VII-5. (3)乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

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。

（解説）

シクロスポリン製剤の臨床試験において、2 歳未満の症例に対する使用例は少なく評価するには十分ではないため、安全性は確立していない。従って、投与する際には慎重に検討し、投与後は患者の状態を十分に観察する必要がある。なお、サンディミュンの再審査期間中に実施した使用成績調査（腎移植、骨髄移植及びベーチェット病）では、15 歳未満の小児への投与例が 229 例報告され、そのうち、幼児（7 歳未満）の副作用発現状況を成人と比較した結果、特に顕著な差は認められなかったが、乳児（1 歳未満）の使用例は 3 例と少なかった。また、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の 2 歳未満の症例において、サンディミュンの副作用発現率は 80%（4 例/5 例）と高かった。

海外では 1 歳未満の新生児に心移植が行われていること、また、その中には低出生体重児が含まれていることなど 1 歳未満の症例に使用されることが考えられるので、より具体的に注意を喚起した。

(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。

(解説)

高齢者は一般に腎機能、肝機能及び免疫機能等の生理機能が低下しているの
で、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

VIII-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。⁴⁷⁾

(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 (乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風疹ワクチン、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） ⁴⁸⁾ (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 ⁴⁹⁾ (リバロ) ロスバスタチン ⁵⁰⁾ (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：C _{max} 6.6 倍、AUC4.6 倍、ロスバスタチン：C _{max} 10.6 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 ⁵¹⁾ (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 ⁵²⁾ (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	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

	与によりアリスキレンの C _{max} が約 2.5 倍、AUC が約 5 倍に上昇した。	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)	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
グラゾプレビル (グラジナ) [2.2 参照]		
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。

(解説)

生ワクチン：シクロスポリンの免疫抑制作用により、ワクチン株の異常増殖または毒性の復帰が起こり、発症する可能性が考えられる。

タクロリムス：両薬剤とも、薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4(CYP3A4)により代謝されるため、競合的に拮抗し、シクロスポリン及びタクロリムスの血中濃度が上昇することが報告されている。また、両薬剤はカルシニューリンインヒビターとして類似の薬理作用を有するため、類似の副作用が報告されており、副作用が増強される可能性も示唆されている。

ピタバスタチン、ロスバスタチン：機序は明確ではないが、シクロスポリンが薬物トランスポーターである OATP2 を阻害することにより、これらの薬剤の肝細胞内への取り込みが抑制されることが示唆されている。

ボセンタン：両薬剤とも、薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4(CYP3A4)により代謝されるため、ボセンタンの血中濃度が上昇することが報告されている。この他に、シクロスポリンが輸送蛋白質（薬物トランスポーター）を阻害することにより、ボセンタンの肝細胞内への取り込みが抑制されることも推測されている。また、ボセンタンは CYP3A4 を誘導するため、シクロスポリンの代謝が阻害されて血中濃度が低下することが報告されている。

アリスキレン：シクロスポリンが薬物トランスポーターである P 糖蛋白を阻害することにより、アリスキレンの腸管内への排泄が阻害されると考えられる。

アスナプレビル：シクロスポリンの有機アニオントランスポーター阻害により、アスナプレビルの肝取込みが抑制され、アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。

バニプレビル、グラゾプレビル：シクロスポリン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、バニプレビル、グラゾプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。

ペマフィブラート：シクロスポリンの有機アニオントランスポーター及び薬物代謝酵素チトクローム P450 3A(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

免疫抑制作用により相互作用を生じる薬剤

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 [8.3参照]	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。
不活化ワクチン ⁵³⁾ 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。

(解説)

免疫抑制剤：免疫抑制剤の多剤併用は、過剰の免疫抑制により重篤な感染症が発現する可能性がある。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

シクロスポリンの腎障害を増強する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスカルネット ⁵⁴⁾ アムホテリシンB ⁵⁵⁾ アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン ⁵⁶⁾ 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 ⁵⁷⁾ シプロフロキサシン ⁵⁸⁾ バンコマイシン ⁵⁹⁾ ガンシクロビル ⁶⁰⁾ フィブラート系薬剤 ベザフィブラート ⁶¹⁾ フェノフィブラート ⁶²⁾ 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 ⁶³⁾		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 ^{64),65)} 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。

(解説)

シクロスポリンの副作用として腎障害がよく知られており（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）、腎障害を発現する他の薬剤との併用により腎障害が発現しやすいまたは重症化することがある。

シクロスポリンの血中濃度が上昇する薬剤・食品

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン ⁶⁶⁾ カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ⁶⁷⁾ ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ⁶⁸⁾ ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホ プリスチン ⁶⁹⁾ クロラムフェニコール ⁷⁰⁾ アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール ⁷¹⁾ イトラコナゾール等 ノルフロキサシン ⁷²⁾ HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ⁷³⁾ 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 ⁷⁴⁾ ダナゾール ⁷⁵⁾ ブロモクリプチン アロプリノール ⁷⁶⁾ フルボキサミン ⁷⁷⁾ イマチニブ ダサチニブ テラプレビル ⁷⁸⁾ シメプレビル スチリペンツール メトクロプラミド ⁷⁹⁾	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。
胆汁酸製剤 ⁸⁰⁾		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 ⁸¹⁾ カルベジロール ⁸²⁾ ヒドロコキシクロロキン 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 ⁸³⁾	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。

(解説)

主な相互作用の機序として、シクロスポリンは薬物代謝酵素チトクロームP4503A4(CYP3A4)により代謝されるため、本酵素を阻害する薬剤や食品と併用した場合、シクロスポリンの代謝が阻害され血中濃度が上昇することがある。

サンディミュン経口剤は、吸収過程において胆汁酸の影響を受ける。また、ネオーラル及びサンディミュン経口剤では、グレープフルーツジュースが腸のミクロソームによる代謝を阻害するため、併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇することが知られている。

従って、これらの相互作用は注射剤では生じにくいと考えられるが、注射剤を投与される患者は多くが経口剤への投与に切り換えるため、注意を喚起した。

シクロスポリンまたは併用薬の血中濃度が上昇する薬剤

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 84), 85)	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 86) 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 87)		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 88),89) [2.3、9.2、9.3参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。

(解説)

シクロスポリン及び併用薬が薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4(CYP3A4)により代謝されるため、相互に代謝が阻害され、シクロスポリンまたは併用薬の血中濃度が上昇することがある。

また、シクロスポリンが P 糖蛋白を阻害することにより、併用薬の血中濃度が上昇することがある。

シクロスポリンの血中濃度が低下する薬剤・食品

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン ⁹⁰⁾ チクロピジン ⁹¹⁾ 抗てんかん剤 フェノバルビタール ⁹²⁾ フェニトイン ⁹³⁾ カルバマゼピン ⁹⁴⁾ モダフィニル ⁹⁵⁾ 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ことが考えられる。
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 ⁹⁶⁾	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下することがあるので、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。
オクトレオチド ⁹⁷⁾ ランレオチド パシレオチド プロブコール ⁹⁸⁾	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。	これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
テルビナフィン ⁹⁹⁾		機序は不明である。

(解説)

シクロスポリンは薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4(CYP3A4)により代謝されるため、本酵素を誘導する薬剤や食品と併用した場合、シクロスポリンの代謝が促進され血中濃度が低下することがある。また、オクトレオチド及びプロブコールの相互作用の報告は、経口剤によるもので、機序は明確ではないが、脂溶性物質であるシクロスポリンの消化管上部からの吸収を阻害するため、血中濃度を低下させると考えられている。また、テルビナフィンとの相互作用の機序は明確ではないが、シクロスポリンの血中濃度を低下させることが報告されている。

シクロスポリンの血中濃度が変動する薬剤

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おこることがある。

(解説)

シクロスポリンは薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4(CYP3A4)により代謝されるため、本酵素を誘導する薬剤と併用した場合、シクロスポリンの血中濃度が変動する可能性がある。

併用薬の血中濃度が上昇または低下する薬剤その他

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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100)	レパグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レパグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。
カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST及びALTの増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。
ジゴキシン (65), 101)	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンブリセンタン ¹⁰²⁾	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。
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 ¹⁰³⁾	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 ¹⁰⁴⁾	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。
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。
エルترونボパグ	エルترونボパグの血中濃度が低下したとの報告 ¹¹⁸⁾ 及び高値を示したとの報告 ¹¹⁹⁾ がある。	機序は不明である。

(解説)

ジゴキシン：ジゴキシンはP糖蛋白を介した尿細管分泌により腎臓から排泄されるが、シクロスポリンはこの分泌過程を阻害するため、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。

その他

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 ¹⁰⁵⁾ 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滅が遅延すると考えられる。
ニフェジピン ¹⁰⁶⁾	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 ¹⁰⁷⁾ スピロノラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ⁶⁵⁾ ACE阻害剤 ⁶⁵⁾ アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 ⁶⁵⁾ β-遮断剤 ⁶⁵⁾ ヘパリン ⁶⁵⁾	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 ¹⁰⁸⁾ 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。
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。

(解説)

HMG-CoA還元酵素阻害剤：機序は明確ではないが、シクロスポリンとの併用によりHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇することが関与すると考えられている。

ニフェジピン：機序は明確ではないが、両薬剤は各々歯肉肥厚を生じるとの報告があり、併用によりその発生リスクが増大されると報告されている。

なお、予防法として歯垢の定期的除去が有効と報告されている。

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

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。〔8.7 参照〕

(解説)

本剤の投与により、本剤の添加物であるポリオキシエチレンヒマン油によるショック等の重篤な過敏反応の発現の報告があり⁴⁴⁾、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等の症状がみられた場合には直ちに投与を中止し、エピネフリン注射液の投与や酸素吸入等の適切な緊急処置が必要である。

従って、「重大な基本的注意」の項に記載があるように、事前に十分な問診を行い、緊急的な処置をとれる体制下で十分に観察を行うことが必要である。

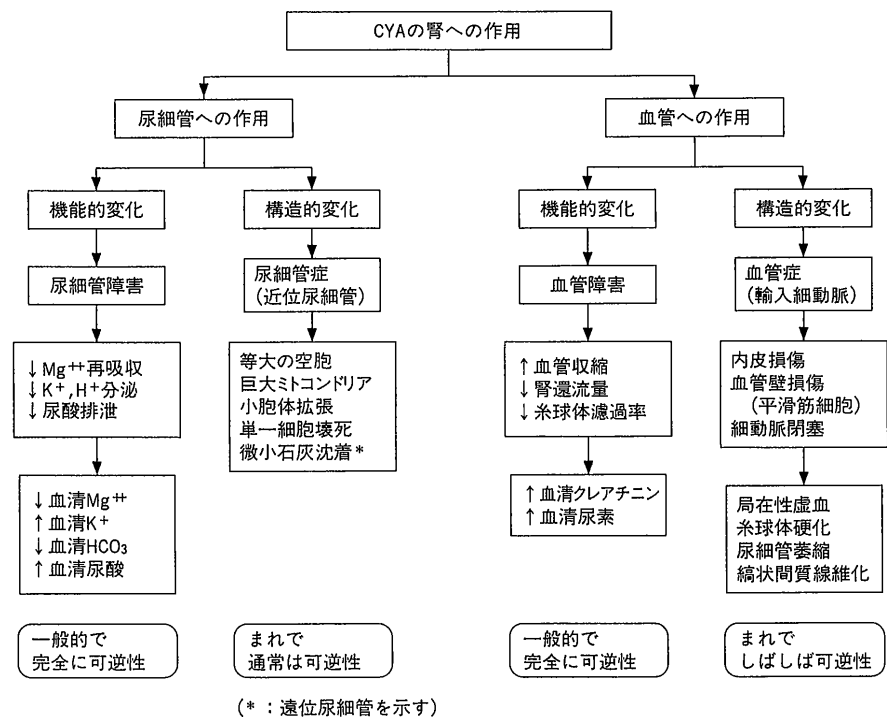
11.1.2 腎障害 (5%以上)

腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。BUN 上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。また、器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）があらわれることがある。移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤 [10.1、10.2 参照] との併用により起こりやすい。なお、腎移植後にクレアチニン、BUN の上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。 [8.1 参照]

(解説)

腎障害、特にクレアチニン値上昇、BUN 上昇はシクロスポリンで比較的高頻度に見られる副作用である。

シクロスポリンによる腎障害の機序は、主に輸入動脈の収縮による腎血流量低下、糸球体ろ過量の低下によると考えられている。また、シクロスポリンによる腎障害の病変部位は主に尿細管と血管で、それぞれが形態学的な変化の有無により機能性腎障害と器質性腎障害に分類される。^{109),110)}



シクロスポリン腎障害の概念図

シクロスポリンによる腎障害の多くは機能性腎障害、器質性尿細管障害で、減量または休薬する等の処置により改善する。器質性血管間質障害のようなしばしば不可逆的な腎障害も知られているが、通常、機能性腎障害に引き続いて起こるため、早期に上記の処置を行うことが重要である。

なお、腎移植後の患者ではクレアチニン値、BUN の上昇が拒絶反応によるものか、シクロスポリンによる腎障害かを十分に検討すること。

11.1.3 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。〔8.1 参照〕

（解説）

肝障害はシクロスポリンを高用量で投与した患者に多く報告されており、高ビリルビン血症やAST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDHの上昇等がみられている。シクロスポリンによる肝障害の機序は十分に解明されていないが、動物実験においては、大量投与で胆汁うっ滞がみられており、このことが肝障害の一因と考えられている。¹¹¹⁾

通常、シクロスポリンの減量または中止により改善するが、特に移植後では過度の免疫抑制による感染性の肝障害（ウイルス性肝炎等）の可能性もあり、十分な注意が必要である。

11.1.4 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（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。〔8.5 参照〕

（解説）

特に骨髄移植、肝移植の患者にみられ、血中濃度が高いときに多いとの報告もあるが、治療域の血中濃度での発現も報告されている。

シクロスポリンは通常、血液脳関門を通過しにくいとされているが、肝障害、高血圧、発熱、感染等により血液脳関門が障害を受けた場合、中枢に移行し、中枢神経系障害が発現し易くなると考えられる。また、移植患者における化学療法や放射線療法、GVHDの発症や、シクロスポリンの脳脊み出し機構であるP糖蛋白が阻害されることによっても通過すると考えられる。さらに、低マグネシウム血症、低コレステロール血症に伴う症状の発現や、ベーチェット病における神経ベーチェット病症状の誘発または悪化も報告されている。

通常、中枢神経系障害はシクロスポリンの減量または中止により回復するが、重篤なものでは脳症が報告されており、中には遷延する症例や死亡例も報告されている。

従って、シクロスポリンによる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疑われる場合は、画像診断を行うとともに症状の重篤度によりシクロスポリンを減量または中止し、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。

また、低マグネシウム血症により中枢神経系障害が発現した場合には、マグネシウムの変動に留意し、マグネシウムを補給するなどの適切な処置を行う必要がある。なお、一般に血清マグネシウムの低下は、①摂取量の低下、②腸管からの吸収不全、③体液喪失、④腎からの排泄の増加などの要因がいくつか重なっておくると考えられている。シクロスポリンによる低マグネシウム血症の発生機序として、シクロスポリンの腎尿細管機能への影響が示唆され、マグネシウムの再吸収を低下させ、腎からの排泄量が増加するためと考えられる。

11.1.5 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、带状疱疹等）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。〔8.2 参照〕

（解説）

移植におけるシクロスポリン療法導入後の感染症は、導入前と比較してウイルス感染が増加したとの報告がある。強力な免疫抑制により生体防御機能が低下し、感染症に罹患しやすくなると考えられ、特に免疫抑制剤の多剤併用療法では注意が必要である。

また、免疫抑制剤が投与された B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアの患者において、HBV 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。一方で、HBs 抗原陰性の患者において免疫抑制剤投与後に HBV の再活性化による肝炎を発症したとの報告もある。

さらに、C 型肝炎ウイルス（HCV）キャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎が悪化した症例が報告されている。

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、肝炎の発症・悪化への注意が必要である。

11.1.6 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。

（解説）

進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy : PML）は、ヒトポリオーマウイルスに属する JC ウイルス(JCV)感染によって起きる中枢神経系の脱髄性脳炎である。主に HIV 感染患者や、血液系悪性腫瘍、透析中の慢性腎不全、免疫抑制剤の投与を受けている移植患者など免疫力が極めて低下している場合に発症する。JCV はヒトに常在するウイルスであり、多くは小児期に無症候性に感染し、その後、主として腎臓組織に持続感染する。細胞性免疫の低下に伴い、腎臓に潜伏している JCV の増殖が亢進して血行性に脳に伝播し、さらに、脳では感受性のある髄鞘形成細胞に感染し、細胞を崩壊して脱髄を起こすと考えられている。

症状としては、半盲や羞明などの視野障害、運動麻痺（片麻痺や四肢麻痺）、失調、意識障害などの大脳の機能障害がみられる。治療で延命や著明な機能回復を得られることはあるが、予後は不良であり、通常数ヵ月で死亡に至ることが報告されている。シクロスポリン投与中に PML が疑われる場合には、画像診断等の検査を行うとともに、シクロスポリンを中止するなど適切な処置を行うこと。また、抗ウイルス薬（cytarabine 等）が投与される場合もあるが有用性は明らかではない。

11.1.7 BK ウイルス腎症（頻度不明）

（解説）

腎移植患者で報告されている。

BK ウイルス腎症は、ヒトポリオーマウイルスに属する BK ウイルス(BKV)の再活性化が原因で発症する腎症で、腎移植患者の 5～10%に発症し、移植片の廃絶につながる可能性がある。免疫抑制下では尿路系に潜伏している BKV が尿路上皮細胞内で増加し、腎実質内の上皮細胞へと感染を拡大し腎症が発症すると考えられている。

移植後、尿細胞診での decoy cell や PCR による血中・尿中 BKV のスクリーニングを行い、BKV 腎症と診断された場合には、拒絶反応のリスクとのバランスを考慮しながら、シクロスポリンを減量又は中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 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。〔8.1 参照〕

（解説）

急性膵炎は腎移植患者で比較的多く報告されている。

シクロスポリンによる急性膵炎の発症機序は十分に解明されていないが、免疫学的機序や直接的な膵障害が考えられている。動物実験では、ランゲルハンス島 B 細胞の組織学的な変性やインスリン分泌の低下、また、大量投与では胆汁うっ滞が報告されている。

シクロスポリンによる急性膵炎が現れた場合には、シクロスポリンを減量または中止し、適切な処置を行うこと。

なお、移植患者の場合、シクロスポリンの他にも免疫抑制剤（アザチオプリン、ステロイド等）との併用、拒絶反応、CMV 等の感染症、副甲状腺機能障害等の危険因子を有している。

11.1.9 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。

（解説）

血栓性微小血管障害は骨髄移植で比較的多く報告されている。

シクロスポリンによる血栓性微小血管障害の発症機序は十分に解明されていないが、血管内皮細胞の直接障害や血小板の凝固促進が報告されている。

骨髄移植では血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）等予後不良な例も報告されているが、通常、シクロスポリンの減量または中止により改善する。

シクロスポリンによる血栓性微小血管障害が現れた場合には、シクロスポリンを減量または中止し、適切な処置を行うこと。

なお、骨髄移植患者の場合、シクロスポリンの他にも GVHD、放射線療法、CMV 等の感染症等の危険因子を有している。

11.1.10 溶血性貧血、血小板減少（各 1%未満）

（解説）

溶血性貧血は骨髄移植や腎移植で比較的多く報告されている。

シクロスポリンによる溶血性貧血、血小板減少の発症機序は十分に解明されていないが、血栓性微小血管障害によらない溶血性貧血、血小板減少が報告されている。

シクロスポリンによる溶血性貧血、血小板減少が現れた場合には、シクロスポリンを減量または中止し、適切な処置を行うこと。

なお、移植患者の場合、シクロスポリンの他にも ABO 不適合・不一致、骨髄移植後の GVHD 等の危険因子を有している。

11.1.11 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。

（解説）

横紋筋融解症は HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用例で報告されており、コルヒチンとの併用ではミオパシー、筋痛、筋力低下等が報告されている。

シクロスポリンによる横紋筋融解症の発症機序は十分に解明されていないが、これらの薬剤との併用によらない横紋筋融解症が報告されている。

シクロスポリンによる横紋筋融解症が現れた場合には、シクロスポリンを減量または中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 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。[8.3 参照]

（解説）

シクロスポリンを含む免疫抑制療法下の患者では腫瘍の発生頻度が高くなると言われているが、シクロスポリン療法が導入される以前の移植においても、悪性リンパ腫の発生頻度が高くなることが報告されている。EB ウイルス等の感染に関連した腫瘍は、臓器移植に比べて少量の免疫抑制剤を投与する自己免疫疾患では少ないとの報告もある。また、乾癬患者においては、PUVA 療法との併用により皮膚癌の発現のリスクが高まるとの報告がある。

腫瘍発現機序は明らかではないが、免疫抑制療法に伴う宿主の免疫監視機構の低下、あるいは強力な免疫抑制によるウイルス感染等が主な原因と考えられる。

(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。

	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

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。

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)

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)

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)

脾移植

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）

小腸移植については、国内において承認時まで、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

ネオーラル・サンディミュン副作用集計成績：p66～p72 参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-10. 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

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。

（解説）

サンディミュンにおける過量投与の報告は少なく、対処方法は一般療法と対症療法が主となる。サンディミュン経口剤は投与後 2 時間以内であれば、催吐、胃洗浄が有効と考えられる。

シクロスポリンは透析でほとんど除去されず、活性炭を用いた血液灌流でも除去されない。

<報告事例>

サンディミュン過量投与 27 例（経口投与 20 例、静脈内投与 7 例）における報告。経口投与の急性過量投与例では、軽度の臨床症状（高血圧、頭痛、頻脈、悪心・嘔吐及び嗜眠）または腎機能低下が認められた。静脈内投与での過量投与は、重篤な症状、特に新生児では死亡の危険がある。¹¹³⁾

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 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一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。

（解説）

- (1) 本剤を点滴静注する際、ポリ塩化ビニル容器及びポリ塩化ビニル製の輸液セットを用いるとシクロスポリンが輸液チューブに吸着し、含量が低下することが報告されている。なお、薬剤非吸着タイプ（ポリブタジエン製）、スチレン系エラストマー及びポリエチレン製の器具にはほとんど吸着が認められないことが確認されている。
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げっ歯類において肝毒性や生殖発生毒性が報告されているジエチルヘキシルフタレート（DEHP）が溶出することが確認されている。従って、ポリ塩化ビニル（PVC）製の輸液容器・輸液セットは使用しないよう、注意を喚起した。（「IV-12. その他」の項参照）
- (2) ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等のコネクタを使用した時、ひび割れ（クラック）が生じたとの報告があり⁵⁾、これに伴い液漏れ等が発生する可能性があるため注意を喚起した。

（「IV-12. その他」の項参照）

14.1.2 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。

（解説）

シリコンオイルが塗布されたシリンジ内で本剤を生理食塩液を用いて 100 倍に希釈した時、シクロスポリンとシリコンオイルの混合物が形成され、白色綿状の浮遊物を発生することが報告されている⁶⁾ため注意を喚起した。

（「IV-12. その他」の項参照）

14.1.3 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流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。

（解説）

滴下制御方式の輸液ポンプを使用して滴下した時、滴下量が減少したとの報告がある。⁷⁾

これは本剤含有のポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホル®EL）の界面活性作用により本剤の液滴が小さくなることが考えられる。従って、滴下制御方式の輸液ポンプを使用する時は滴下量が減少する可能性があるため注意を喚起した。

（「IV-12. その他」の項参照）

VIII-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 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。

(解説)

15.1.1 国内において、重篤な心不全の報告があり、また、不整脈等の循環器障害も報告されている。心不全の報告例の多くは急性骨髄性白血病により骨髄移植術を施行した症例で、全身放射線照射や抗がん剤の影響も考えられ、本剤との因果関係は明らかではないため「その他の注意」の項に記載し、注意を喚起した。

15.1.2 通常、末梢血を用いて血中濃度を測定する。しかし、骨髄移植では中心静脈カテーテルによるルート採血を行うことがあり、このような場合、カテーテル内面に吸着していたシクロスポリンが遊離するため、末梢血濃度に比べシクロスポリン濃度が高く測定されるとの報告があり¹³⁷⁾注意を喚起した。

(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。

(解説)

シクロスポリンの動物（ラット）の造精機能に及ぼす影響として、40 mg/kg 14日間経口投与で精細管障害を示す組織像、20 mg/kg 14日間経口投与で精子の運動能低下、1 mg/kg 45日間皮下投与で精子数の減少と精子の運動能及び妊孕性の低下が認められたと報告されているため¹³⁸⁾、注意を喚起した。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-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

1. 中枢神経系に対する作用
自発運動及び強直運動（マウス；4.8・48.1 mg/kg 腹腔内投与）、体温（ラット；9.6 mg/kg 皮下投与）、脳波及び呼吸（ウサギ；0.048・0.481 mg/kg 静脈内投与・皮下投与）に影響を与えなかった。また、抗けいれん作用及び鎮痛作用（マウス；48.1 mg/kg 腹腔内投与）、筋弛緩作用（ラット；1.0・9.6 mg/kg 皮下投与）、催吐及び制吐作用（イヌ；0.048・0.481 mg/kg 静脈内投与）は認められなかった。
2. 循環器系に対する作用
摘出心臓（モルモット； 4×10^{-6} ・ 4×10^{-5} M、ウサギ； 2.2×10^{-6} ・ 2.2×10^{-5} M）、血圧及び心電図（イヌ；0.048・0.481 mg/kg 静脈内投与）に影響を与えなかった。
3. 消化器系に対する作用
炭末輸送能（マウス；4.8・48.1 mg/kg 皮下投与）、胆汁排泄（ラット；1.0・9.6 mg/kg 皮下投与）に影響を与えなかった。
4. 末梢神経系に対する作用
摘出回腸（モルモット； 10^{-6} ・ 4×10^{-6} M）、摘出輸精管標本及び摘出横隔膜（ラット； 10^{-6} ・ 10^{-5} M）での電気刺激による収縮並びに角膜反射（ウサギ； 10^{-7} ・ 10^{-6} ・ 10^{-5} M 点眼）に影響を与えなかった。
5. その他
摘出子宮のオキシトシンによる収縮（ラット； 4×10^{-6} ・ 4×10^{-5} M）、尿量及び尿中 Na^+ と K^+ 排泄（ラット；2.4・24.1 mg/kg 経口投与）、血液凝固（ラット；1.0・9.6 mg/kg 皮下投与）に影響を与えなかった。また、溶血作用（ラット； 10^{-7} ・ 10^{-6} M）は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (mg/kg) は、下表のとおりである。

投与経路 \ 動物種	マウス		ラット		ウサギ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
静脈内	144	96	24	28	>10	>10
経口	1,855	2,803	1,489	1,486	>1,000	>1,000

中毒症状：傾眠、痙攣、強制及び促迫呼吸、立毛、下痢等が認められたのち回復。

(2) 反復投与毒性試験

- ・ カニクイザル（5・25・70→60→45 mg/kg、4 週・静脈内）
各用量群において肝で胆汁うっ滞がみられ、5 mg/kg 投与群ではごく軽度であったが、45 mg/kg 投与群では肝臓毒性（リピートシスを伴う胆汁うっ滞）が認められた。また、25 mg/kg 以上の投与群では、腎皮質の尿細管の変性、副腎皮質の単細胞壊死、さらに、45 mg/kg 投与群では、脾臓の単細胞壊死とリンパ腺の細胞萎縮、精子形成の減少がみられた。

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用いた *in vitro* の復帰変異試験、CD-1 系雌雄マウスを用いた *in vitro* の小核試験、チャイニーズハムスターを用いた *in vivo* の骨髓細胞の染色体検査及び骨髓赤血球の小核試験、CD-1 系雄マウスを用いた *in vivo* の優性致死試験のいずれにおいても遺伝毒性は示されなかった。¹¹⁷⁾

(4) がん原性試験

マウスに78週間、ラットに2年間経口投与した試験において癌原性は示さなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg)	無影響量 (mg/kg/日)		
				親	親の 生殖	次世代 の発生
生殖能試験*) I, II	1. ラット (経口)	雄: 交配前9週間 雌: 交配前2週～妊娠末期・離乳	1.5, 5, 15	雄: 1.5 雌: 5	5	5
胎児の器官形成 期投与試験*) III	2. ラット (経口)	妊娠6日～15日	10, 17, 30, 100, 300	17	17	17
	3. ラット (経口)	妊娠7日～17日	4, 10, 25	10	10	4
	4. ラット (静脈内)	妊娠7日～17日	3, 6, 12	6	6	3
	5. ウサギ (経口)	妊娠6日～18日	10, 30, 100, 300	30	30	30
周産期及び授乳 期投与試験*) II	6. ラット (経口)	妊娠15日～分娩後離乳	5, 15, 45	15	15	15

*) 三試験計画法のタイプ

I. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

II. 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

III. 胚・胎児発生に関する試験

1. ラット(1.5・5・15 mg/kg 雌雄交配前、雌は分娩後21日まで・経口)
15 mg/kg 投与群で難産がみられ、周産期の児の死亡が増加し生後発達の遅れがみられた。
2. ラット(10・17・30・100・300 mg/kg、妊娠6日～15日・経口)
30 mg/kg 以上の投与では、体重増加抑制もしくは減少、最高投与群での死亡など母獣に対する毒性、胚致死、化骨遅延等胎仔に対する影響がみられた。
3. ラット(4・10・25 mg/kg、妊娠7日～17日・経口)
25 mg/kg 投与群で奇形(心室中隔欠損等)が認められた。
4. ラット(3・6・12 mg/kg、妊娠7日～17日・静脈内)
6及び12 mg/kg 投与群で奇形(心室中隔欠損等)が認められた。
5. ウサギ(10・30・100・300 mg/kg、妊娠6日～18日・経口)
100 mg/kg 以上の投与では、母獣の体重増加抑制ないし減少等の毒性がみられ、100 mg/kg 投与群で胚致死の増加、仔の生存能の低下がみられた。
6. ラット(5・15・45 mg/kg、妊娠15日～分娩後離乳・経口)
45 mg/kg 投与群では母獣の体重増加抑制、出生児の体重低下もしくは増加抑制、分娩前後の仔の死亡率増加等が認められた。

(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

X-1. 規制区分	製剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること 有効成分：シクロスポリン 劇薬
X-2. 有効期間	3 年
X-3. 包装状態での貯法	室温保存
X-4. 取扱い上の注意	該当しない 「Ⅷ-11.適用上の注意」の項参照
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：なし くすりのしおり：あり
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：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、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
X-7. 国際誕生年月日	1982 年 12 月
X-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	サンディミュン点滴静注用 250mg 製造販売承認年月日：2009 年 8 月 18 日 承認番号：22100AMX02229000 薬価基準収載年月日：2010 年 5 月 28 日 サンディミュン注射液（旧販売名） 販売開始年月日：1986 年 2 月 28 日 <参考> サンディミュン注射液 製造販売承認年月日：1985 年 11 月 5 日 承認番号：16000MZY00301000 薬価基準収載年月日：1985 年 12 月 17 日
X-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	肝移植：1991 年 12 月 3 日 心移植：2001 年 6 月 20 日 肺移植：2003 年 1 月 31 日 脾移植：2005 年 1 月 26 日 小腸移植：2012 年 8 月 20 日
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	サンディミュンにおいて、以下の効能効果については既に再審査が終了している。 ・腎移植、骨髄移植（1994 年 3 月 4 日） 「効能又は効果」及び「用法及び用量」は承認のとおりで変更はなかった。 ・心移植、肺移植、脾移植（2012 年 10 月 1 日） 「効能又は効果」及び「用法及び用量」は承認のとおりで変更はなかった。

X-11. 再審査期間

サンディミュンにおける再審査期間は以下のとおりである。

腎移植 1985 年 11 月 5 日～1991 年 11 月 4 日
骨髄移植 1985 年 11 月 5 日～1991 年 11 月 4 日
肝移植 1991 年 12 月 3 日承認、再審査期間は設定されなかった。
心移植 2001 年 6 月 20 日～2011 年 6 月 19 日
肺移植 2003 年 1 月 31 日～2011 年 6 月 19 日
膵移植 2005 年 1 月 26 日～2011 年 6 月 19 日
小腸移植 2012 年 8 月 20 日承認、再審査期間は設定されなかった。

X-12. 投薬期間制限に関する情報

厚生労働省告示第 99 号（2002 年 3 月 18 日）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

X-13. 各種コード

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（13桁） 番号	レセプト電算 処理コード
3999406A1032	3999406A1032	1089400010203	620894001

X-14. 保険給付上の注意

特定薬剤治療管理料：シクロスポリンは臓器移植における拒絶反応や各適応疾患において投与した後の副作用の発現を防ぐため、血中濃度を定期的に測定し計画的な治療管理が必要である。

XI. 文献

X I -1. 引用文献

- 1) El Tayar, N. et al. : J.Med.Chem. [20001769]
1993;36(24):3757-3764 (PMID:8254605)
- 2) 中島新一郎ほか：病院薬学 1988;14(5):335-338 [19885643]
- 3) Venkataramanan,R.et al. : Am.J.Hosp.Pharm. [20007595]
1986;43(11):2800-2802 (PMID:3799618)
- 4) 河野健治ほか：病院薬学 1992;18(5):454-457 [19926042]
- 5) 豊口義夫ほか：静脈・経腸栄養 2001;16(4):27-33 [20023483]
- 6) 中村敏明ほか：臨床薬理 1999;30(1):369-370 [19990633]
- 7) 土屋明美ほか：今日の移植 2000;13(2):173-175 [20002275]
- 8) 岩崎洋治ほか：移植 1985;20(S):399-421 [19855237]
- 9) 社内資料：サンディミュン肝移植に対する臨床試験 [20002849]
- 10) Eisen,H.J.et al. : Transplantation [20006172]
1999;68(5):663-671 (PMID: 10507486)
- 11) Olivari,M.T.et al. : Circulation [20006173]
1990;82 (5 Suppl.):IV276- IV280 (PMID : 2225416)
- 12) Cooper,J.D.et al. : J.Thorac.Cardiovasc.Surg. [20006174]
1994;107(2):460-470 (PMID:8302065)
- 13) Palmer,S.M.et al. : Chest [20006368]
1999 ;116(1):127-133 (PMID:10424515)
- 14) Cantarovich, D. et al. : Kidney Int. [20006369]
1998;54(4):1351-1356 (PMID:9767555)
- 15) Grant, D. et al. : Lancet [20006176]
1990;335(8683):181-184(PMID :1967664)
- 16) Jan, D. et al. :J. Pediatr. Surg. [20123825]
1999;34(5):841-843(PMID:10359192)
- 17) 正岡 徹ほか：移植1985;20(2):136-143 [19855043]
- 18) 社内資料：シクロスポリンの腎移植患者における安全性
試験について [20002848]
- 19) Liu, J. et al. : Cell [20001770]
1991;66(4):807-815 (PMID: 1715244)
- 20) Clipstone, N.A. et al. : Nature [20001771]
1992;357(6380):695-697 (PMID:1377362)
- 21) Wiesinger, D. et al. : Immunobiology [19966437]
1979;156(4-5):454-463
- 22) Andrus, L. et al. : Scand.J.Immunol. [19966456]
1982;15(5):449-458 (PMID:6808656)
- 23) 松本達二ほか：薬理と治療 1991;19(5):1753-1761 [19915435]
- 24) Hess, A.D. et al. : Transplant.Proc. [19966439]
1981;13(1 Pt.1):374-378 (PMID:6455794)
- 25) Dunn, D.C. et al. : Transplantation [19966436]
1979;27(5):359-361 (PMID:373195)
- 26) Homan, W.P. et al. : Surgery [19966441]
1980;88(1):168-173 (PMID:6992318)
- 27) Williams, J.W. et al. : J.Surg.Res. [19966459]
1982;32(6):576-585 (PMID:7045528)
- 28) Calne,R.Y. et al. : Lancet [20200046]
1978 ;1(8075) :1183-1185 (PMID: 77948)
- 29) Reitz,B.A.et al. : Transplant.Proc. [20200047]
1981;13(1 Pt.1):393-396 (PMID: 6791329)
- 30) Norin,A.J.et al. : Transplantation [20030121]
1982;34(6):372-375 (PMID:6760496)
- 31) McMaster, P. et al. : Br.Med.J. [20050356]
1980;280(6212):444-445 (PMID:6989429)
- 32) Craddock, G.N. et al. :Transplantation [20124020]
1983;35(4):284-288 (PMID:6836707)
- 33) Borel, J.F. : Transplant.Proc. [19968914]
1981;13(1 Pt.1):344-348 (PMID:7022850)

- 34) Follath, F. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. [19966467]
1983;34(5):638-643 (PMID:6627824)
- 35) Ducharme, M. P. et al. : Clin. Pharmacol. Therap. [19968189]
1995;57(5):485-491 (PMID: 7768070)
- 36) Lemaire, M. et al. : J. Pharm. Pharmacol. [19966458]
1982;34(11):715-718 (PMID:6129301)
- 37) Shirai, A. et al. : Biochim. Biophys. Acta. [20001775]
1994;1222(3):400-404 (PMID: 7913624)
- 38) Flechner, S. M. et al. : Am. J. Kidney Dis. [19966522]
1985;5(1):60-63 (PMID:3155592)
- 39) 井田孔明ほか : 周産期医学 1992;22(6):865-868 [19925283]
- 40) Copeland, K. R. et al. : Clin. Chem. [20001776]
1990;36(2):225-229 (PMID:2137384)
- 41) Aweeka, F. T. et al. : J. Clin. Pharmacol. [20220338]
1994;34(1):60-67 (PMID: 8132853)
- 42) Brossat, B. et al. : J. Chromatogr. [20220339]
1987;413:141-150 (PMID:3549754)
- 43) 熊野和雄ほか : 移植 1988;23(3):266-273 [19885251]
- 44) Venkataramanan, R. et al. : J. Clin. Pharmacol. [19966505]
1984;24(11-12):528-531 (PMID:6392355)
- 45) Howrie, D. L. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm. [19966535]
1985;19(6):425-427 (PMID:4006735)
- 46) 落合武徳ほか : 移植 1986;21(3):255-278 [19865082]
- 47) Zhang, L. et al. : Mol. Pharmaceut. [20084913]
2006 ;3(1) :62-69 (PMID:16686370)
- 48) Starzl, T. E. et al. : Lancet [19966865]
1989;2(8670):1000-1004 (PMID:2478846)
- 49) 蓮沼智子ほか : 臨床医薬 2003;19(4):381-389 [20032708]
- 50) Simonson, S. G. et al. : Clin. Pharmacol. [20052795]
Ther. 2004;76(2):167-177 (PMID:15289793)
- 51) Binet, I. et al. : Kidney Int. [20052163]
2000;57(1):224-231 (PMID:10620203)
- 52) Rebello, S. et al. : J. Clin. Pharmacol. [20111642]
2011;51(11):1549-1560 (PMID:21406600)
- 53) Versluis, D. J. et al. : Antiviral Res. [19966584]
1985;S1:289-292 (PMID:3909959)
- 54) Morales, J. M. et al. : Nephrol. Dial. [20001779]
Transplant. 1995;10(6):882-883 (PMID:7566623)
- 55) Kennedy, M. S. et al. : Transplantation [19966468]
1983;35(3):211-215 (PMID:6340275)
- 56) Termeer, A. et al. : Transplantation [19966598]
1986;42(2):220-221 (PMID:3526659)
- 57) Thompson, J. F. et al. : Transplantation [19966471]
1983 ;36(2):204-206 (PMID:6349046)
- 58) Avent, C. K. et al. : Am. J. Med. [19966761]
1988;85(3):452-453 (PMID :3046358)
- 59) Kureishi, A. et al. : Antimicrob. Agents [19967998]
Chemother. 1991;35(11):2246-2252 (PMID:1839490)
- 60) Megison, S. M. et al. : Transplantation [19967985]
1991;52(1):151-154 (PMID:1650042)
- 61) Lipkin, G. W. et al. : Lancet [20052945]
1993;341(8841):371 (PMID:8094133)
- 62) Angeles, C. et al. : Am. J. Kidney Dis. [20052946]
2004;44(3):543-550 (PMID:15332227)
- 63) Morgenstern, G. R. et al. : Lancet [20052947]
1982;2(8311):1342 (PMID:6128626)
- 64) Sturrock, N. D. C. et al. : J. Hypertens. [19968158]
1994;12(8):919-924 (PMID:7814851)
- 65) Perazella, M. A. : Am. J. Med. [20084915]
2000;109(4):307-314 (PMID:10996582)

- 66) Egami, J. et al. : J.Am.Coll.Cardiol. [19968107]
1993;21(2):141A abs.878-9
- 67) Bourbigot, B. et al. : Lancet [19966592]
1986;1(8495):1447 (PMID:2872552)
- 68) Hourmant, M. et al. : Transplant.Proc. [19966570]
1985;17(6):2723-2727
- 69) Stamatakis, M.K. et al. : Ann.Pharmacother. [20040001]
1997; 31(5):576-578 (PMID:9161651)
- 70) Steinfort, C.L. et al. : Med.J.Aust. [20001781]
1994;161(7):455 (PMID:7935110)
- 71) Sud, K. et al. : Nephrol.Dial.Transplant. [20001780]
1999;14(7):1698-1703 (PMID:10435879)
- 72) 浅野友彦ほか : 移植 1992;27(5):689 [19925661]
- 73) Smak Gregoor, P.J.H. et al. : Transplantation [20001782]
1999;68(8):1210 (PMID:10551655)
- 74) Deray, G. et al. : Lancet [19966626]
1987;1(8525):158-159 (PMID :2879990)
- 75) Blatt, J. et al. : J.Pediatr.Hematol.Oncol. [20001783]
1996;18(1):95 (PMID:8556380)
- 76) Stevens, S.L. et al. : South Med.J. [19968077]
1992;85(12):1265-1266 (PMID:1470981)
- 77) Vella, J.P. et al. : Am.J.Kidney Dis. [20001784]
1998;31(2):320-323 (PMID:9469504)
- 78) Garg, V. et al. : Hepatology. [20131029]
2011;54(1):20-27 (PMID:21618566)
- 79) Wadhwa, N.K. et al. : Transplantation [19966638]
1987;43(2):211-213 (PMID:3544377)
- 80) Lindholm,A.et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. [19967854]
1990;29(5):541-548 (PMID:2350530)
- 81) Keogh, A. et al. : Transplantation [19966774]
1988;46(3):478-479 (PMID:3047945)
- 82) Kaijser, M. et al. : Clin.Transplant. [20084932]
1997;11(6):577-581 (PMID:9408688)
- 83) Ku,Y.M.et al. : J.Clin.Pharmacol. [20001773]
1998;38(10):959-965 (PMID:9807978)
- 84) Klintmalm, G. et al. : Lancet [19966485]
1984;1(8379):731 (PMID:6143058)
- 85) Öst, L. : Transplantation [20001785]
1987;44(4):533-535 (PMID:3313841)
- 86) Malingré,M.M. et al. : J.Clin.Oncol. [20030758]
2001;19(4):1160-1166 (PMID:11181682)
- 87) Bergman, A.J. Et al. : J.Clin.Pharmacol. [20084934]
2006;46(3):328-336 (PMID:16490809)
- 88) Eleftheriou,G.et al. : Clin Toxicol . [20110353]
2008;46(9):827-830 (PMID:18608282)
- 89) Bouquié,R.et al. : J Clin Rheumatol. [20111064]
2011;17(1):28-30 (PMID:21169852)
- 90) Hebert, M.F. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. [20001786]
1992;52(5):453-457 (PMID:1424418)
- 91) Birmelè, B. et al. : Nephrol.Dial.Transplant. [20001787]
1991;6(2):150-151 (PMID:1857531)
- 92) Carstensen, H. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. [19966587]
1986;21(5):550-551 (PMID:3521692)
- 93) Keown, P.A. et al. : Transplant.Proc. [19966462]
1982;14(4):659-661 (PMID:6762722)
- 94) Lele, P. et al. : Kidney Int. 1985;27(1):344 [19966514]
- 95) Le Caheux, P. et al. : Press Med. [20084933]
1997;26:466 (PMID :9137371)
- 96) Ruschitzka, F. et al. : Lancet [20001789]
2000;355(9203):548-549 (PMID:10683008)

- 97) Landgraf, R. et al. : Transplantation 1987;44(5):724-725 (PMID:2891211) [19966702]
- 98) Sundararajan, V. et al. : Transplant.Proc. 1991;23(3):2028-2032 (PMID:2063476) [19967964]
- 99) Jensen, P. et al. : Acta Derm. Venereol. 1996;76(4):280-281 (PMID: 8869684) [20016876]
- 100) Kajosaari, L.I. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2005;78(4):388-399 (PMID:16198658) [20131028]
- 101) Dorian, P. et al. : Clin.Invest.Med. 1988 ;11(2) :108-112 (PMID:3396255) [19966764]
- 102) Spence, R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2010;88(4):513-520 (PMID:20811346) [20106951]
- 103) Kovarik, J.M.et al. : J.Clin.Pharmacol. 2002;42(1):95-99 (PMID:11808830) [20084939]
- 104) Smak Gregoor, P.J.H. et al.Nephrol.Dial. Transplant.1999;14,(3):706-708 (PMID:10193823) [20084936]
- 105) Rodríguez, J.A. et al. : Transplant.Proc. 1999;31(6):2522-2523 (PMID:10500698) [20001790]
- 106) Slavin, J. et al. : Lancet 1987;2(8561):739 (PMID: 19249635) [19966684]
- 107) Bantle, J.P. et al. : Clin.Res. 1983;31(4):747A [19966475]
- 108) Tiller, D.J. et al. : Lancet 1985;1(8426):453 (PMID:2857822) [19966513]
- 109) 打田和治ほか : BIO Clinica 1996;11(13):988-994 [19976169]
- 110) Mason, J. : Br.J.Dermatol. 1990;122(S36):71-77 (PMID:2369570) [20001791]
- 111) de Groen, P.C. : Transplant.Proc. 1990;22(3):1197-1202 (PMID:2190381) [19967878]
- 112) Armenti, V.T. et al. : Transplant.Proc. 1998;30(5):1732-1734 (PMID:9723259) [20001792]
- 113) Arellano, F. et al. : Drug Saf. 1991;6(4):266-276 (PMID:1888442) [19967987]
- 114) 中村敏明ほか : 臨床薬理 1999;30(1):17-20 [19990521]
- 115) 岩崎雅志ほか : 日本泌尿器科学会雑誌 1996;87(1):42-49 [19965002]
- 116) Oka, T. et al. : Pharmacometrics 1988;35(4):273-285 [19885273]
- 117) Matter, B.E.et al. : Mutat.Res. 1982;105(4):257-264 (PMID :7133032) [19966460]
- 118) 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]
- 119) 社内資料 : レボレード錠 国内第ⅡⅢ相試験 (ETB115E1201試験) [20170501]
- 120) Baxi, L. V. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;169(1):33-34 (PMID:8333472) [20180291]
- 121) Burrows, D. A. et al. : Obstet. Gynecol. 1988;72(3):459-461 (PMID:3043294) [20180292]
- 122) Lowenstein, B. R. et al. : Am. J. Obstet.Gynecol. 1988;158(3):589-590 (PMID:3279787) [20180293]
- 123) Flechner, S. M. et al. : Am. J. Kidney Dis. 1985;5(1):60-63 (PMID:3155592) [19966522]
- 124) Coscia, L. A. et al. : Best Pract. Res. Clin.Obstet. Gynaecol.2014;28(8):1174-1187 (PMID:25175414) [20180295]
- 125) Ptachcinski, R.J.et al. : Clin.Pharmacokinet. 1986;11(2):107-132 (PMID:3514043) [20003465]

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売 状況

2022 年 7 月現在、米国、スイス、イギリスなど世界 50 カ国以上で承認されている。

なお、本邦におけるサンディミュン®点滴静注用の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、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

6. 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。

〈腎移植、骨髄移植、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 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。

〈肝移植、小腸移植〉

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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況
イギリス (2021 年 3 月)

販売名 (会社名)	発売年	剤形
SANDIMMUN® Concentrate for Solution for Infusion 50mg/ml.(Novartis Pharmaceuticals UK Ltd)	1983年	Concentrate for solution for infusion : Each ampoule of 5 ml contains 250 mg of ciclosporin.
効能・効果	用法・用量	
<i>Solid organ transplantation</i> Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents.	The recommended dose of Sandimmun concentrate for solution for infusion is approximately one-third of the corresponding oral dose, and it is recommend that patients be switched to oral therapy as soon as possible. For reference the initial oral dose of Sandimmun or Sandimmun Neoral is 10 to 15 mg/kg given in 2 divided doses which should be initiated within 12 hours before surgery. This dose should be maintained as the daily dose for 1 to 2 weeks post-operatively, being gradually reduced in accordance with blood levels according to local immunosuppressive protocols until a recommended maintenance dose of about 2 to 6 mg/kg given in 2 divided doses is reached. When oral Sandimmun or Sandimmun Neoral is given with other immunosuppressants (e.g. with corticosteroids or as part of a triple or quadruple medicinal product therapy), lower doses (e.g. 3 to 6 mg/kg given in 2 divided doses for the initial treatment) may be used.	
<i>Bone marrow transplantation</i> Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation. Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD).	The initial dose should be given on the day before transplantation. In most cases, Sandimmun concentrate for solution for infusion is preferred for this purpose. The recommended intravenous dose is 3 to 5 mg/kg/day. Infusion is continued at this dose level during the immediate post-transplant period of up to 2 weeks, before a change is made to oral maintenance therapy with Sandimmun or Sandimmun Neoral at daily oral doses of about 12.5 mg/kg given in 2 divided doses. Maintenance treatment should be continued for at least 3 months (and preferably for 6 months) before the dose is gradually decreased to zero by 1 year after transplantation. If oral Sandimmun or Sandimmun Neoral is used to initiate therapy, the recommended daily dose is 12.5 to 15 mg/kg given in 2 divided doses, starting on the day before transplantation.	

アメリカ(2021年6月)

販売名(会社名)	発売年	剤形
Sandimmune® Injection (Novartis Pharmaceuticals Corporation)	1983年	Sandimmune® Injection 5 mL sterile ampul (50 mg/mL)
効能・効果	用法・用量	
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.	Patients unable to take Sandimmune Soft Gelatin Capsules or Oral Solution pre- or postoperatively may be treated with the intravenous (IV) concentrate. Sandimmune Injection (cyclosporine injection, USP) is administered at 1/3 the oral dose. The initial dose of Sandimmune Injection (cyclosporine injection, USP) should be given 4 to 12 hours prior to transplantation as a single intravenous dose of 5 to 6 mg/kg/day. This daily single dose is continued postoperatively until the patient can tolerate the soft gelatin capsules or oral solution. Patients should be switched to Sandimmune Soft Gelatin Capsules or Oral Solution as soon as possible after surgery. In pediatric usage, the same dose and dosing regimen may be used, although higher doses may be required. Adjunct steroid therapy is to be used. (See aforementioned.) Immediately before use, the intravenous concentrate should be diluted 1 mL Sandimmune Injection (cyclosporine injection, USP) in 20 mL to 100 mL 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose Injection and given in a slow intravenous infusion over approximately 2 to 6 hours.	

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

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。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。

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。

る。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年6月)	Pregnancy 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 embryo-lethal 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. (<i>See WARNINGS, Special Excipients</i>) Nursing Mothers Cyclosporine is present in breast milk. Because of the potential for serious adverse drug reactions in nursing infants from Sandimmune, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother. Sandimmune contains ethanol. Ethanol will be present in human milk at levels similar to that found in maternal serum and if present in breast milk will be orally absorbed by a nursing infant. (<i>See WARNINGS</i>)
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2022 年 1 月)

<参考>オーストラリアの分類の概要 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021 年 6 月)	Pediatric Use Although no adequate and well-controlled studies have been conducted in children, patients as young as 6 months of age have received the drug with no unusual adverse effects.

XIII. 備考

X Ⅲ-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	
(1) 粉碎	該当しない
(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブ の通過性	該当しない
X Ⅲ-2. その他の関連資料	該当資料なし

ネオオラル・サンディミュン副作用集計成績

(その1)

副作用等の種類	腎移植	肝移植	骨髄移植	ベーチェット病	乾癬	再生不良性貧血・赤芽球癆	ネフローゼ症候群
調査症例数	2414	50	218	442	1756	418	1477
副作用発現例数	662	14	126	308	454	204	362
*副作用発現率 (%)	27.42	28.00	57.80	69.68	25.85	48.80	24.51
感染症および寄生虫症							
鼻咽頭炎	2(0.08)	—	—	—	8(0.46)	—	—
咽頭炎	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
肺炎	3(0.12)	—	—	—	1(0.06)	6(1.44)	10(0.68)
感染	3(0.12)	—	—	—	1(0.06)	7(1.67)	3(0.20)
带状疱疹	6(0.25)	—	—	—	3(0.17)	2(0.48)	1(0.07)
単純ヘルペス	1(0.04)	—	—	—	—	3(0.72)	—
ヘルペスウイルス感染	1(0.04)	—	—	—	—	3(0.72)	—
ヘルペス脳炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
口腔ヘルペス	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
毛包炎	—	—	—	—	15(0.85)	—	1(0.07)
尿路感染	6(0.25)	—	—	—	—	—	1(0.07)
膀胱炎	4(0.17)	—	—	1(0.23)	—	—	1(0.07)
サイトメガロウイルス感染	12(0.50)	—	—	—	—	—	—
サイトメガロウイルス性胃炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
サイトメガロウイルス性胃腸炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
敗血症	—	—	—	—	—	9(2.15)	—
膿瘍疹	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
せつ	—	—	—	—	2(0.11)	—	—
口腔カンジダ症	1(0.04)	—	—	—	—	—	4(0.27)
カンジダ症	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
食道カンジダ症	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
気管支炎	—	—	—	—	—	1(0.24)	3(0.20)
髄膜炎	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
上気道感染	1(0.04)	—	—	—	1(0.06)	—	1(0.07)
扁桃炎	—	—	—	1(0.23)	1(0.06)	—	—
腎盂腎炎	—	—	—	—	1(0.06)	—	1(0.07)
ウイルス感染	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
ウイルス性網膜炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
肺感染	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
細菌感染	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
真菌感染	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
白癬感染	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
全身性真菌症	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
皮膚真菌感染	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
乳腺炎	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
結核性胸膜炎	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
耳下腺炎	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
水痘	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
クロストリジウム性大腸炎	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
皮下組織膿瘍	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
播種性結核	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
リンパ節結核	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
感染性表皮嚢胞	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
肺膿瘍	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
顎膿瘍	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
肝膿瘍	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
膿胸	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
膿皮症	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
手足口病	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）							
骨髄異形成症候群	—	—	—	—	—	4(0.96)	—
肝の悪性新生物	—	—	—	—	—	2(0.48)	—
急性骨髄性白血病	—	—	—	—	—	2(0.48)	—
リンパ腫	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
偽リンパ腫	—	1(2.00)	—	—	—	—	—
胃癌	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
急性白血病	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
骨転移	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
大腸癌	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
卵巣転移	—	—	—	—	—	—	1(0.07)

*：副作用発現例数/調査症例数

(その2)

副作用等の種類	腎移植	肝移植	骨髄移植	ベーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
血液およびリンパ系障害							
貧血	—	—	3(1.38)	3(0.68)	9(0.51)	—	5(0.34)
溶血性貧血	—	—	1(0.46)	—	—	—	—
鉄欠乏性貧血	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
正色素性正球性貧血	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
赤血球増加症	3(0.12)	—	—	—	—	—	—
白血球減少症	11(0.46)	—	—	1(0.23)	2(0.11)	—	—
顆粒球減少症	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
白血球増加症	1(0.04)	—	—	4(0.90)	—	—	—
リンパ球増加症	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
好酸球増加症	—	1(2.00)	—	—	—	—	—
血小板減少症	1(0.04)	2(4.00)	1(0.46)	—	3(0.17)	—	1(0.07)
骨髄機能不全	—	1(2.00)	7(3.21)	—	—	—	—
溶血性尿毒症症候群	2(0.08)	—	2(0.92)	—	—	—	—
汎血球減少症	—	—	2(0.92)	—	—	—	—
凝血異常	—	—	1(0.46)	—	—	—	—
免疫系障害							
ベーチェット症候群	—	—	—	10(2.26)	—	—	—
過敏症	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
低γグロブリン血症	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
代謝および栄養障害							
糖尿病	66(2.73)	—	—	—	1(0.06)	1(0.24)	1(0.07)
高血糖	6(0.25)	—	—	—	1(0.06)	2(0.48)	—
食欲不振	—	—	—	14(3.17)	10(0.57)	8(1.91)	4(0.27)
食欲減退	1(0.04)	—	—	1(0.23)	—	1(0.24)	—
高尿酸血症	8(0.33)	—	—	3(0.68)	10(0.57)	3(0.72)	13(0.88)
高脂血症	21(0.87)	—	—	3(0.68)	5(0.28)	3(0.72)	—
高コレステロール血症	2(0.08)	—	—	—	1(0.06)	1(0.24)	1(0.07)
高カリウム血症	10(0.41)	1(2.00)	—	2(0.45)	1(0.06)	4(0.96)	1(0.07)
低カリウム血症	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
低マグネシウム血症	—	—	2(0.92)	1(0.23)	5(0.28)	4(0.96)	—
高クロール血症	4(0.17)	—	—	—	—	—	—
耐糖能障害	4(0.17)	—	—	—	—	—	—
低蛋白血症	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
体液貯留	—	—	3(1.38)	—	—	—	—
アシドーシス	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
テタニー	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
高カルシウム血症	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
肥満	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
精神障害							
不眠症	—	—	—	—	1(0.06)	1(0.24)	1(0.07)
感情不安定	1(0.04)	—	—	—	1(0.06)	—	—
不快気分	—	—	—	—	—	—	2(0.14)
摂食障害	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
パニック発作	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
気分変調性障害	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
神経症	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
精神障害	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
被害妄想	1(0.04)	—	—	—	—	—	—

(その3)

副作用等の種類	腎移植	肝移植	骨髄移植	ベーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
神経系障害							
振戦	107(4.27)	—	9(4.13)	4(0.90)	3(0.17)	6(1.44)	12(0.81)
頭痛	2(0.08)	—	—	10(2.26)	14(0.80)	5(1.20)	16(1.08)
感覚鈍麻	3(0.12)	—	—	25(5.66)	9(0.51)	6(1.44)	2(0.14)
浮動性めまい	3(0.12)	—	—	6(1.36)	8(0.46)	—	—
痙攣	3(0.12)	—	—	1(0.23)	—	1(0.24)	2(0.14)
神経学的症状	—	—	—	6(1.36)	—	—	—
味覚異常	—	—	—	—	1(0.06)	2(0.48)	—
脳梗塞	—	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
脳出血	—	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
傾眠	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
灼熱感	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
多発ニューロパチー	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
運動障害	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
意識変容状態	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
眼振	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
錯感覚	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
失声症	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
手根管症候群	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
睡眠時無呼吸症候群	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
大発作痙攣	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
知覚過敏	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
白質脳症	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
眼障害							
眼瞼浮腫	—	—	—	—	2(0.11)	—	—
網膜障害	—	—	1(0.46)	—	—	—	—
ブドウ膜炎	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
眼の異常感	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
眼精疲労	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
眼瞼痙攣	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
白内障	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
耳および迷路障害							
耳鳴	—	—	—	6(1.36)	2(0.11)	—	—
難聴	—	—	—	2(0.45)	—	—	—
心臓障害							
動悸	3(0.12)	—	—	2(0.45)	7(0.40)	—	1(0.07)
洞性頻脈	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
心筋症	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
血管障害							
高血圧	65(2.69)	2(4.00)	8(3.67)	14(3.17)	54(3.08)	8(1.91)	55(3.72)
拡張期高血圧	—	—	1(0.46)	—	1(0.06)	—	—
ほてり	1(0.04)	—	—	3(0.68)	5(0.28)	—	—
潮紅	1(0.04)	—	—	—	7(0.40)	—	1(0.07)
ショック	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
咽喉頭疼痛	—	—	—	2(0.45)	—	1(0.24)	—
上気道の炎症	2(0.08)	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
咽喉刺激感	—	—	—	—	2(0.11)	—	—
しゃっくり	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
過換気	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
間質性肺疾患	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
呼吸困難	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
呼吸障害	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
低酸素症	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
肺梗塞	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
肺出血	—	—	—	—	—	1(0.24)	—

(その4)

副作用等の種類	腎移植	肝移植	骨髄移植	ベーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
胃腸障害							
悪心	3(0.12)	—	4(1.83)	18(4.07)	15(0.85)	15(3.59)	9(0.61)
嘔吐	1(0.04)	—	3(1.38)	8(1.81)	5(0.28)	3(0.72)	1(0.07)
歯肉肥厚	32(1.33)	—	1(0.46)	19(4.30)	8(0.46)	3(0.72)	11(0.74)
歯肉腫脹	4(0.17)	2(4.00)	—	1(0.23)	—	5(1.20)	4(0.27)
歯肉増殖	2(0.08)	—	1(0.46)	5(1.13)	1(0.06)	—	1(0.07)
上腹部痛	5(0.21)	—	1(0.46)	6(1.36)	14(0.80)	1(0.24)	1(0.07)
腹痛	2(0.08)	—	—	11(2.49)	14(0.80)	2(0.48)	6(0.41)
下痢	19(0.79)	—	2(0.92)	21(4.75)	13(0.74)	2(0.48)	5(0.34)
胃不快感	1(0.04)	—	—	14(3.17)	22(1.25)	3(0.72)	1(0.07)
腹部不快感	—	—	—	2(0.45)	1(0.06)	—	1(0.07)
歯肉炎	4(0.17)	—	—	8(1.81)	—	2(0.48)	—
腹部膨満	2(0.08)	—	—	1(0.23)	3(0.17)	2(0.48)	2(0.14)
口内炎	3(0.12)	—	—	—	3(0.17)	1(0.24)	2(0.14)
アフタ性口内炎	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
胃腸障害	—	—	—	8(1.81)	—	—	—
胃腸出血	7(0.29)	—	—	—	—	—	—
出血性腸炎	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
消化不良	1(0.04)	—	—	—	4(0.23)	—	—
胃潰瘍	1(0.04)	—	—	—	1(0.06)	—	3(0.20)
胃十二指腸潰瘍	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
十二指腸潰瘍	3(0.12)	—	—	—	—	—	—
消化性潰瘍	—	—	—	2(0.45)	1(0.06)	—	—
胃炎	—	—	—	1(0.23)	—	2(0.48)	—
びらん性胃炎	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
口の感覚鈍麻	1(0.04)	—	—	1(0.23)	2(0.11)	—	—
歯肉出血	1(0.04)	—	—	1(0.23)	—	1(0.24)	—
舌炎	—	—	—	—	—	2(0.48)	—
イレウス	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
麻痺性イレウス	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
おくび	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
便秘	—	—	—	1(0.23)	—	1(0.24)	2(0.14)
メレナ	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
逆流性食道炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
急性膵炎	11(0.46)	—	1(0.46)	—	—	—	—
慢性膵炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
出血性膵炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
膵酵素異常	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
憩室穿孔	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
口唇炎	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
歯周炎	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
心窩部不快感	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
舌萎縮	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
腹膜炎	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
肝胆道系障害							
肝機能異常	50(2.07)	—	2(0.92)	30(6.79)	16(0.91)	6(1.44)	10(0.68)
肝障害	66(2.73)	—	5(2.29)	14(3.17)	1(0.06)	7(1.67)	7(0.47)
高ビリルビン血症	3(0.12)	—	—	—	1(0.06)	3(0.72)	2(0.14)
黄疸	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
肝炎	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
肝硬変	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
アルコール性肝疾患	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
急性胆嚢炎	—	—	—	—	—	1(0.24)	—

(その5)

副作用等の種類	腎移植	肝移植	骨髄移植	ベーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
皮膚および皮下組織障害							
多毛症	107(4.43)	3(6.00)	47(21.56)	83(18.78)	46(2.62)	21(5.02)	56(3.79)
ざ瘡	1(0.04)	—	—	—	—	2(0.48)	1(0.07)
脱毛症	1(0.04)	—	—	1(0.23)	3(0.17)	—	7(0.47)
円形脱毛症	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
紅斑	3(0.12)	—	—	—	1(0.06)	1(0.24)	1(0.07)
全身紅斑	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
発疹	—	—	1(0.46)	—	2(0.11)	—	2(0.14)
全身性皮疹	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
蕁麻疹	—	—	—	—	—	1(0.24)	2(0.14)
固定疹	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
色素沈着障害	—	—	4(1.83)	—	—	—	1(0.07)
黒子	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
そう痒症	2(0.08)	—	1(0.46)	—	—	—	—
皮膚乾燥	—	—	—	1(0.23)	1(0.06)	—	—
多汗症	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
寝汗	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
過角化	—	—	1(0.46)	—	—	—	—
顔面腫脹	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
爪の障害	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
点状出血	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
皮膚変色	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
毛髪成長異常	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
毛髪変色	—	—	—	—	—	—	2(0.14)
筋骨格系および結合組織障害							
関節痛	—	—	—	3(0.68)	1(0.06)	1(0.24)	2(0.14)
筋肉痛	—	—	—	2(0.45)	1(0.06)	1(0.24)	1(0.07)
筋痙攣	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
筋骨格硬直	1(0.04)	—	—	—	1(0.06)	—	—
背部痛	—	—	—	—	—	—	2(0.14)
四肢不快感	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
ミオパチー	—	—	—	2(0.45)	—	—	—
横紋筋融解	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
関節炎	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
筋力低下	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
骨壊死	5(0.21)	—	—	—	—	—	—
腎および尿路障害							
腎障害	198(8.20)	—	38(17.43)	32(7.24)	4(0.23)	16(3.83)	3(0.20)
腎機能障害	14(0.58)	—	16(7.34)	32(7.24)	9(0.51)	15(3.59)	41(2.78)
中毒性ネフロパシー	5(0.21)	—	—	—	1(0.06)	—	—
腎不全	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
急性腎不全	—	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
高窒素血症	—	—	1(0.46)	1(0.23)	1(0.06)	—	—
出血性膀胱炎	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
腎症	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
腎尿細管壊死	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
腎尿細管障害	1(0.04)	—	—	—	—	—	1(0.07)
巣状糸球体硬化症	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
尿路結石	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
糖尿	8(0.33)	—	—	—	—	—	—
血尿	—	—	—	—	—	—	2(0.14)
多尿	—	—	—	—	1(0.06)	—	—
頻尿	—	—	—	2(0.45)	2(0.11)	—	1(0.07)
乏尿	2(0.08)	—	—	—	—	—	—
尿異常	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
生殖系および乳房障害							
女性化乳房	1(0.04)	—	—	2(0.45)	—	—	—
性機能不全	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
前立腺障害	1(0.04)	—	—	—	—	—	—

副作用等の種類	腎移植	肝移植	骨髄移植	ベーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
全身障害および投与局所様態							
熱感	12(0.50)	—	1(0.46)	41(9.28)	1(0.06)	3(0.72)	—
発熱	9(0.37)	2(4.00)	—	12(2.71)	3(0.17)	4(0.96)	4(0.27)
倦怠感	5(0.21)	—	—	23(5.20)	20(1.14)	5(1.20)	2(0.14)
無力症	—	—	—	3(0.68)	3(0.17)	—	—
浮腫	1(0.04)	—	4(1.83)	—	3(0.17)	9(2.15)	2(0.14)
末梢性浮腫	1(0.04)	—	1(0.46)	—	9(0.51)	—	—
顔面浮腫	—	—	—	—	1(0.06)	1(0.24)	2(0.14)
胸部不快感	3(0.12)	—	—	1(0.23)	—	—	—
薬物相互作用	—	—	—	1(0.23)	—	—	1(0.07)
異常感	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
胸痛	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
口渇	—	—	—	2(0.45)	—	—	—
疲労	—	—	—	1(0.23)	1(0.06)	—	—
歩行障害	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
悪寒	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
冷感	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
治癒不良	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
疾患進行	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
臨床検査							
血中尿素増加	—	4(8.00)	3(1.38)	43(9.73)	35(1.99)	23(5.50)	8(0.54)
血中クレアチニン増加	14(0.58)	—	5(2.29)	10(2.26)	24(1.37)	30(7.18)	32(2.17)
血中クレアチニン異常	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
血圧上昇	9(0.37)	—	—	2(0.45)	74(4.21)	8(1.91)	8(0.54)
最低血圧上昇	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
血圧低下	—	—	—	—	1(0.06)	1(0.24)	—
血中アルカリホスファターゼ増加	18(0.75)	1(2.00)	—	23(5.20)	8(0.46)	4(0.96)	31(2.10)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	19(0.79)	—	—	30(6.79)	11(0.63)	12(2.87)	4(0.27)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13(0.54)	—	—	24(5.43)	8(0.46)	10(2.39)	1(0.07)
トランスアミナーゼ上昇	—	—	—	1(0.23)	—	—	1(0.07)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7(0.29)	—	—	7(1.58)	2(0.11)	4(0.96)	—
肝機能検査異常	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
肝酵素上昇	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
血中トリグリセリド増加	12(0.50)	—	—	4(0.90)	5(0.28)	1(0.24)	2(0.14)
血中コレステロール増加	15(0.62)	—	—	3(0.68)	1(0.06)	2(0.48)	—
脂質増加	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
血中トリグリセリド減少	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
血中コレステロール減少	1(0.04)	—	—	1(0.23)	—	—	—
血中尿酸増加	15(0.62)	—	—	14(3.17)	7(0.40)	1(0.24)	10(0.68)
血中尿酸減少	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
血中ビリルビン増加	7(0.29)	—	—	1(0.23)	10(0.57)	11(2.63)	3(0.20)
抱合ビリルビン増加	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
血中非抱合ビリルビン増加	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
血中乳酸脱水素酵素増加	9(0.37)	—	—	2(0.45)	3(0.17)	16(3.83)	2(0.14)
β 2 ミクログロブリン増加	—	—	—	21(4.75)	—	—	—
尿中β 2 ミクログロブリン増加	—	—	—	3(0.68)	—	—	1(0.07)
血中マグネシウム減少	2(0.08)	—	—	3(0.68)	1(0.06)	4(0.96)	3(0.20)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	—	—	15(3.39)	—	—	1(0.07)
尿中蛋白陽性	3(0.12)	—	—	3(0.68)	1(0.06)	2(0.48)	1(0.07)
血中カリウム増加	1(0.04)	—	—	3(0.68)	4(0.23)	1(0.24)	1(0.07)
ヘモグロビン減少	4(0.17)	—	—	4(0.90)	—	—	2(0.14)
ヘモグロビン増加	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
ヘマトクリット減少	4(0.17)	—	—	4(0.90)	—	—	1(0.07)
ヘマトクリット増加	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
赤血球数減少	5(0.21)	—	—	—	1(0.06)	—	1(0.07)
赤血球数増加	3(0.12)	—	—	1(0.23)	—	—	—
白血球数増加	8(0.33)	—	—	—	—	—	3(0.20)
白血球数減少	3(0.12)	—	—	—	—	2(0.48)	—
血小板数増加	—	—	—	1(0.23)	—	—	5(0.34)
血小板数減少	2(0.08)	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
血中ブドウ糖増加	2(0.08)	—	—	—	2(0.11)	1(0.24)	1(0.07)
尿中ブドウ糖陽性	5(0.21)	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
血中アミラーゼ増加	11(0.46)	—	—	—	—	—	—

(その7)

副作用等の種類	腎移植	肝移植	骨髄移植	ペーチェット病	乾癬	再生不良性貧血 ・赤芽球癆	ネフローゼ 症候群
臨床検査							
血中リン増加	2(0.08)	—	—	—	—	1(0.24)	1(0.07)
血中リン減少	3(0.12)	—	—	—	—	—	—
C－反応性蛋白増加	—	—	—	2(0.45)	—	6(1.44)	1(0.07)
体重増加	—	—	2(0.92)	2(0.45)	—	3(0.72)	—
体重減少	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
腎クレアチニン・クリアランス減少	—	—	—	—	—	1(0.24)	6(0.41)
尿量減少	—	—	4(1.83)	—	—	1(0.24)	—
血中カルシウム増加	3(0.12)	—	—	—	—	—	—
β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	—	—	—	1(0.23)	—	—	2(0.14)
出血時間延長	—	—	—	2(0.45)	—	—	—
心拍数増加	—	—	—	1(0.23)	1(0.06)	—	—
総蛋白減少	—	—	—	—	—	1(0.24)	—
眼圧上昇	—	—	—	1(0.23)	—	—	—
血中鉄減少	—	—	—	—	—	—	1(0.07)
腓醇素増加	1(0.04)	—	—	—	—	—	—
傷害、中毒および処置合併症							
大腿骨頸部骨折	—	—	—	—	—	1(0.24)	—

サンディミュン配合変化試験結果 (No. 1)

[輸液における配合変化試験]

保存条件：室温保存（§ ソリタ T3 号 G のみ 25℃、75%RH）

商品名 (一般名) [薬効分類]	配合量 (pH)	サンディミュン 注射配合 量	試験 項目	保存期間				
				配合直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
大塚生食注 (生理食塩液) [等張液]	500mL (pH6.51)	5mL	外観 pH 残存率 (%)*	無色澄明 6.51 100.0	— 6.52 100.3	— 6.51 99.8	— 6.49 100.3	— 6.54 100.7
大塚糖液 5% (5%ブドウ糖注射液) [栄養補給薬]	500mL (pH4.72)	5mL	外観 pH 残存率 (%)*	無色澄明 6.28 100.0	— 6.04 100.1	— 6.22 100.9	— 6.26 100.8	— 5.86 100.0
ソリタ T1 号 [塩化ナトリウム・ブドウ糖 液、開始液]	500mL (pH5.23)	5mL	外観 pH 残存率 (%)*	無色澄明 5.16 100.0	— 5.30 99.7	— 5.25 99.9	— 5.25 99.6	— 5.16 99.9
ソリタ T3 号 G [§] [乳酸ナトリウム・無機塩類 ・糖類剤、維持液]	200mL	10mL	外観 pH 残存率 (%)*	無色澄明 5.28 100.0				— 5.27 94.2
ソリタ T4 号 [乳酸ナトリウム・無機塩類 ・糖類剤、術後回復液]	500mL (pH5.15)	5mL	外観 pH 残存率 (%)*	無色澄明 5.24 100.0	— 5.20 99.7	— 5.21 99.8	— 5.38 99.9	— 5.20 99.5
トリパレン 2 号 [高カロリー輸液用基 本液]	600mL (pH4.59)	5mL	外観 pH 残存率 (%)*	微白濁 4.53 100.0	± 淡白濁 4.57 99.4	± 淡白濁 4.49 99.7	± 淡白濁 4.55 100.0	± 淡白濁 4.55 99.6

* 含量はシクロスポリン含量を HPLC 法で測定し、配合直後を 100% として残存率(%)を算出した。

[外観] —：変化を全く認めない ±：変化の有無が疑わしい +：感知しうる変化を認める ++：大きな変化を認める

[pH] 試験に使用した同じロットのサンディミュン注射液の pH は 6.52 であった。

サンディミュン配合変化試験結果 (No. 2)

[注射剤配合変化試験]

保存条件：室温保存

試験方法：①配合薬剤を生理食塩液（500mL）に混注、或いは適当量の生理食塩液で溶解した後、生理食塩液で混注する。

②配合薬剤を 5%ブドウ糖液（500mL）に混注、或いは適当量の 5%ブドウ糖液で溶解した後、5%ブドウ糖液に混注する。

*含量はシクロスポリン含量を HPLC 法で測定し、配合直後を 100%として残存率(%)を算出した。

商品名 (一般名) [薬効分類]	配合量 (pH)	溶解 輸液	試験 項目	保存期間				
				配合直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
注射用エフオーワイ (メシル酸ガベキサート) [蛋白分解酵素阻害剤]	100mg (pH5.07)	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 6.32 100.0	— 6.35 100.5	— 6.41 100.2	— 6.28 100.0	— 6.12 100.0
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 6.01 100.0	— 5.98 100.5	— 5.73 100.4	— 5.76 99.7	— 5.66 100.4
注射用フサン (メシル酸ナファモスタット) [蛋白分解酵素阻害剤]	10mg (pH3.78)	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 6.45 100.0	— 6.22 100.0	— 6.11 100.0	— 6.24 100.3	— 6.32 99.7
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 5.44 100.0	— 5.37 100.1	— 5.56 100.8	— 5.44 100.5	— 5.34 100.3
点滴静注用デノシン (ガンシクロビル) [抗ウイルス療法剤]	500mg (pH 10.84)	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 10.23 100.0	— 10.21 100.5	— 10.25 100.1	— 10.09 99.1	— 10.09 99.1
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 9.78 100.0	— 9.68 100.1	— 9.64 100.6	± 9.65 100.3	± 9.77 99.2
点滴静注用ゾピラックス (アシクロビル) [抗ウイルス療法剤]	250mg (pH 10.51)	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 10.15 100.0	— 10.24 100.1	— 10.29 100.3	— 10.16 100.6	— 9.94 99.7
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 9.63 100.0	— 9.61 100.2	— 9.65 99.6	— 9.65 100.9	— 9.57 99.8
フロリード F 注 (ミコナゾール) [深在性真菌症治療剤]	200mg (pH4.15)	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 5.06 100.0	— 5.07 99.9	— 5.08 99.8	— 5.03 100.3	— 5.08 99.8
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 4.67 100.0	— 4.66 100.2	— 4.65 100.9	— 4.67 99.5	— 4.67 100.1
ジフルカン静注液 0.1% (フルコナゾール) [深在性真菌症治療剤]	50mg (pH6.09)	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 6.61 100.0	— 6.56 99.9	— 6.51 99.9	— 6.58 99.6	— 6.63 99.8
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 5.82 100.0	— 6.04 100.0	— 6.18 100.8	— 5.86 99.9	— 5.99 100.0
ファンギゾン (アムホテリシン B) [抗真菌性症抗生物質]	50mg (pH7.27)	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	淡黄褐色混濁 7.05 100.0	— 注 1) 7.08 99.6	— 7.06 99.1	— 7.08 98.7	± 7.20 99.6
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	淡黄褐色混濁 6.79 100.0	— 6.73 99.9	— 6.69 100.0	— 6.61 100.1	± 6.18 99.7
チエナム点滴液 (イミペネム/シラスタチンナトリウム) [カルバペネム系抗生物質]	0.25g (pH7.12)	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 7.08 100.0	— 7.06 100.4	— 7.03 99.8	— 6.95 99.9	+ 注 2) 6.61 99.8
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 7.34 100.0	— 7.39 100.4	— 7.20 100.1	— 6.79 99.9	+ 注 3) 6.71 99.9

[外観] —：変化を全く認めない ±：変化の有無が疑わしい +：感知しうる変化を認める

注 1：ファンギゾンは生理食塩液に溶けないため、静置すると底に黄褐色の沈殿が生じ、溶液の色は淡黄褐色澄明であるが、振り混ぜると淡黄褐色の混濁液となった。

商品名 (一般名) [薬効分類]	配合量 (pH)	溶解輸液	試験 項目	保存期間				
				配合直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
モダシン点滴液 (セフトラジウム) [セフェム系抗生物質]	1g (pH7.02)	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	微黄白色澄明 6.77 100.0	— 6.88 99.5	— 6.86 100.4	— 6.76 100.0	+注 4) 6.60 99.3
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	微黄白色澄明 6.89 100.0	— 6.83 100.6	— 6.90 100.7	— 6.72 99.5	+注 4) 6.56 99.3
セフメタゾン注射用 (セフメタゾールナトリウム) [セフェム系抗生物質]	2g (pH4.92)	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	微黄白色澄明 5.73 100.0	— 5.38 99.6	— 5.02 99.3	— 4.77 99.4	+注 4) 4.30 100.7
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	微黄白色澄明 5.17 100.0	— 5.05 100.6	— 4.85 101.5	— 4.74 102.0	+注 4) 4.32 101.8
アザクタム注射用 (アズトレオナム) [モノバクタム系抗生物質]	1g (pH5.13)	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	微黄白色澄明 5.42 100.0	— 5.43 100.2	— 5.42 99.7	— 5.41 100.3	— 5.40 100.2
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	微黄白色澄明 5.47 100.0	— 5.50 100.6	— 5.52 99.3	— 5.50 99.4	— 5.47 99.8
カルチコール注射液 (グルコン酸カルシウム) [カルシウム補給剤]	10mL (pH6.42)	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 6.37 100.0	— 6.57 100.4	— 6.54 99.7	— 6.52 99.4	— 6.34 99.3
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 6.19 100.0	— 6.21 100.2	— 6.40 101.2	— 6.25 101.3	— 6.19 100.2
メイロン注射液 (炭酸水素ナトリウム) [制酸・中和剤]	50mL (pH7.84)	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 8.27 100.0	— 8.19 99.7	— 8.17 99.6	— 8.17 99.2	— 8.23 99.0
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 8.24 100.0	— 8.24 100.2	— 8.24 99.9	— 8.22 100.1	— 8.24 99.8
ソル・メドロール注射液 (コハク酸メチルプレド ニゾロンナトリウム) [副腎皮質ホルモン剤]	40mg	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 7.19 100.0	— 7.20 101.0	— 7.20 100.8	— 7.25 100.8	— 7.12 100.5
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 7.29 100.0	— 7.24 99.9	— 7.26 100.1	— 7.35 99.8	— 7.29 100.2
ラシックス注射液 (フロセミド) [利尿降圧剤]	20mg	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 6.78 100.0	— 6.63 100.0	— 6.87 99.1	— 6.58 100.2	— 6.55 100.1
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 6.30 100.0	— 6.28 100.5	— 6.25 100.0	— 6.22 100.0	— 6.25 99.7
パルクス注 (アルプロスタジル) [PGE ₁ 製剤]	1mL (pH5.58)	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	乳白色 6.45 100.0	— 6.53 100.5	— 6.56 100.0	— 6.47 100.0	— 6.45 99.7
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	乳白色 6.22 100.0	— 5.95 99.4	— 6.02 100.5	— 5.99 99.2	— 6.04 100.2
グラン注射液 (フィルグラスチム) [G-CSF 製剤]	75 μg	① 生食	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 6.50 100.0	— 6.60 101.1	— 6.60 100.4	— 6.38 99.1	— 6.28 98.3
		② ブドウ糖	外観 pH 残存率(%)*	無色澄明 5.60 100.0	— 5.61 100.7	— 5.67 100.1	— 5.66 99.8	— 5.61 99.7

〔外観〕 — : 変化を全く認めない ± : 変化の有無が疑わしい + : 感知しうる変化を認める ++ : 大きな変化を認める

注 2 : 微黄白色澄明 注 3 : 淡黄赤色澄明 注 4 : 淡黄白色澄明

サンディミュン配合変化試験結果 (No. 3)

[その他注射剤配合変化試験]

保存条件：25℃、75%RH

試験方法：献血アルブミン-ニチヤクにサンディミュン注射液を注入混合した。

サングロポールは溶剤（生食）にて溶解したものに、サンディミュン注射液を混合した。

商品名 (一般名) [薬効分類]	配合量	サンディ ミュン注 射配合量	試験項目	配合直後	24 時間後	備考
サングロポール (乾燥 pH4 処理人免 疫グロブリン)	50mL	0.5mL	外観 pH 残存率(%)*	僅かに白濁 6.57 100.0	— 6.62 99.5	サングロポールの溶剤添加後の 性状（無色澄明又は僅かに白濁 した液剤）による
献血アルブミン-ニチ ヤク (人血清アルブミン)	50mL	0.5mL	外観 pH 残存率(%)*	黄褐色澄明 6.79 100.0	黄褐色僅 かに混濁 6.82 94.0	

*含量はシクロスポリン含量を HPLC 法で測定し、配合直後を 100%として残存率(%)を算出した。

[外観] —：変化を全く認めない ±：変化の有無が疑わしい +：感知しうる変化を認める ++：大きな変化を認める

[pH]：試験に使用した同じロットのサンディミュン注射液の pH は 6.52 であった。

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