

添付文書改訂のお知らせ

2008年12月

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

免疫抑制剤
(カルシニューリンインヒビター)

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

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

シクロスポリン製剤

免疫抑制剤
(カルシニューリンインヒビター)

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

サンディミュン[®]カプセル25mg
サンディミュン[®]カプセル50mg
Sandimmun[®]

シクロスポリンカプセル

免疫抑制剤
(カルシニューリンインヒビター)

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

サンディミュン[®]内用液
Sandimmun[®]

シクロスポリン液

免疫抑制剤
(カルシニューリンインヒビター)

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

サンディミュン[®]注射液
Sandimmun[®]

シクロスポリン注射液

◆再審査結果

薬食発第1003001号(平成20年10月3日付)により、ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセルの「効能又は効果」のうち、“再生不良性貧血(重症)、赤芽球癆”及び“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)”を対象とした再審査結果が通知され、「効能又は効果」及び「用法及び用量」は承認のとおり認められました。

【効能又は効果】(変更なし)

- ・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)

【用法及び用量】(変更なし)

- ・再生不良性貧血の場合
通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。
- ・ネフローゼ症候群の場合
通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
 - (1)頻回再発型の症例
成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。
 - (2)ステロイドに抵抗性を示す症例
成人には1日量3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。

◆「使用上の注意」改訂

ネオーラル及びサンディミュン全製剤の「使用上の注意」の記載内容を改訂いたしましたのでお知らせいたします。今後のご使用に際しましてご参照下さいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容

ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液 【使用上の注意】改訂部分抜粋

改訂後(2008年12月改訂)	改訂前
<p>4. 副作用 (ネオーラル内用液・カプセルのみ)</p> <p>本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例340例中、何らかの副作用が報告されたのは141例(41.5%)で、臨床検査値異常が報告されたのは160例(47.1%)であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185例中29例(15.7%)で副作用が報告され、臨床検査値異常は44例(23.8%)で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。</p> <p style="text-align: center;">「ネフローゼ症候群」の次に移動➡</p> <p>ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は<u>以下のとおりである。</u></p> <p>(サンディミュン内用液・カプセル・注射液のみ)</p> <p>サンディミュン内用液・カプセル・注射液、<u>ネオーラル内用液・カプセル</u>に関する承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。</p>	<p>4. 副作用 (ネオーラル内用液・カプセルのみ)</p> <p>本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例340例中、何らかの副作用が報告されたのは141例(41.5%)で、臨床検査値異常が報告されたのは160例(47.1%)であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185例中29例(15.7%)で副作用が報告され、臨床検査値異常は44例(23.8%)で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。</p> <p><u>このうち、本剤のアトピー性皮膚炎を対象とした国内臨床試験における副作用発現状況は以下のとおりである。</u></p> <p><u>アトピー性皮膚炎</u> 国内臨床試験において、<u>本剤を投与された205例中、何らかの副作用が報告されたのは123例(60.0%)で、主なものは毛包炎21例(10.2%)、血中トリグリセリド増加18例(8.8%)、血中ビリルビン増加18例(8.8%)、鼻咽頭炎11例(5.4%)等であった。</u> (承認時までの集計)</p> <p><u>なお、サンディミュンカプセル・内用液・注射液に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況を以下に示す。</u></p> <p>(サンディミュン内用液・カプセル・注射液のみ)</p> <p>サンディミュンカプセル・内用液・注射液に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。</p>

[下線部()改訂、()削除]

改訂後(2008年12月改訂)	改訂前
<p>(全製剤共通)</p> <p>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。</p> <p>(承認時まで及び再審査終了時までの集計)</p> <p>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。</p> <p>(承認時まで及び2003年3月31日までの集計)</p> <p>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。</p> <p>(承認時まで及び再審査終了時までの集計)</p>	<p>(全製剤共通)</p> <p>腎移植 1,929例中、何らかの副作用が報告されたのは555例(28.8%)で、主なものは腎機能障害227件(11.8%)、肝機能障害136件(7.1%)、多毛106件(5.5%)、振戦101件(5.2%)、糖尿74件(3.8%)、高血圧57件(3.0%)等であった。</p> <p>(承認時まで及び再審査終了時までの集計)</p> <p>肝移植 27例中、何らかの副作用が報告されたのは9例(33.3%)で、主なものは多毛3件(11.1%)、歯肉肥厚2件(7.4%)、高血圧2件(7.4%)、BUN上昇2件(7.4%)等であった。</p> <p>(承認時まで及び1991年11月4日までの集計)</p> <p>骨髄移植 218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例(57.8%)で、主なものは腎機能障害67件(30.7%)、多毛47件(21.6%)、高血圧9件(4.1%)、振戦9件(4.1%)等であった。</p> <p>(承認時まで及び再審査終了時までの集計)</p>
<p>(ネオオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセルのみ)</p> <p>ベーチェット病 442例中、何らかの副作用が報告されたのは308例(69.7%)で、主なものは多毛83件(18.8%)、腎障害64件(14.5%)、肝障害44件(10.0%)、BUN増加43件(9.7%)、熱感41件(9.3%)等であった。</p> <p>(承認時まで及び再審査終了時までの集計)</p> <p>乾癬 1,756例中、何らかの副作用が報告されたのは454例(25.9%)で、主なものは高血圧・血圧上昇129件(7.3%)、多毛46件(2.6%)、BUN増加35件(2.0%)、血中クレアチニン増加24件(1.4%)等であった。</p> <p>(承認時まで及び再審査終了時までの集計)</p> <p>再生不良性貧血、赤芽球癆 418例中、何らかの副作用が報告されたのは204例(48.8%)で、主なものは腎障害34件(8.1%)、血中クレアチニン増加30件(7.2%)、BUN増加23件(5.5%)、多毛21件(5.0%)等であった。</p> <p>(承認時まで及び再審査終了時までの集計)</p> <p>ネフローゼ症候群 1,477例中、何らかの副作用が報告されたのは362例(24.5%)で、主なものは高血圧・血圧上昇64件(4.3%)、多毛56件(3.8%)、腎障害47件(3.2%)、血中クレアチニン増加32件(2.2%)等であった。</p> <p>(承認時まで及び再審査終了時までの集計)</p>	<p>(ネオオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセルのみ)</p> <p>ベーチェット病 361例中、何らかの副作用が報告されたのは269例(74.5%)で、主なものは腎機能障害124件(34.3%)、肝機能障害90件(24.9%)、多毛83件(23.0%)、熱感39件(10.8%)、歯肉肥厚24件(6.6%)等であった。</p> <p>(承認時まで及び再審査終了時までの集計)</p> <p>乾癬 1,439例中、何らかの副作用が報告されたのは384例(26.7%)で、主なものは血圧上昇107件(7.4%)、腎機能障害57件(4.0%)、多毛44件(3.1%)等であった。</p> <p>(承認時まで及び再審査終了時までの集計)</p> <p>再生不良性貧血、赤芽球癆 54例中、何らかの副作用(臨床検査値異常を除く)が報告されたのは24例(44.4%)で、主なものは多毛6件(11.1%)、嘔気6件(11.1%)、浮腫4件(7.4%)等であった。(承認時までの集計)</p> <p>ネフローゼ症候群 550例中、何らかの副作用が報告されたのは162例(29.5%)で、主なものは多毛47件(8.6%)、高血圧44件(8.0%)、腎機能障害31件(5.6%)等であった。(承認時までの集計)</p>

[下線部()改訂、()削除]

改訂後(2008年12月改訂)

(全製剤共通)

(1) 重大な副作用

- 1) 腎障害：(略) (5%以上)
(サンディミュン注射液では2))
- 2) 肝障害：(略) (1%～5%未満)
(サンディミュン注射液では3))
- 3) 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：(略) (1%未満)
(サンディミュン注射液では4))
- 5) 感染症：(略) (1%～5%未満)
- 6) 急性膵炎：(略) (1%未満)
- 7) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群
(略) (1%未満)、血栓性血小板減少性紫斑
病 (TTP) 様症状 (略)
- 8) 溶血性貧血、血小板減少 (各1%未満)：
(略)
- 9) 横紋筋融解症：(略) (1%未満)
- 10) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫
瘍 (特に皮膚)：(略) (1%未満)

(ネオオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセルのみ)

- 4) 神経ベッチェット病症状：(略) (ベッチェ
ット病患者での頻度：1%～5%未満)

(全製剤共通)

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
過敏症	—	—	—	発疹 ^{注)}
循環器	—	—	血圧上昇	—
血液	—	—	—	貧血、白血球減少
消化器	—	—	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
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
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

改訂前

(全製剤共通)

(1) 重大な副作用

- 1) 腎障害：(略) (頻度不明)
- 2) 肝障害：(略) (頻度不明)
- 3) 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：(略) (頻度不明)
- 5) 感染症：(略) (頻度不明)
- 6) 急性膵炎：(略) (頻度：0.1%～5%未満)
- 7) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群
(略) (0.1%未満)、血栓性血小板減少性紫
斑病 (TTP) 様症状 (略)
- 8) 溶血性貧血 (頻度不明)、血小板減少 (0.1
%～5%未満)：(略)
- 9) 横紋筋融解症：(略) (頻度不明)
- 10) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫
瘍 (特に皮膚)：(略) (頻度不明)

(ネオオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセルのみ)

- 4) 神経ベッチェット病症状：(略) (ベッチェ
ット病患者での頻度：0.1%～5%未満)

(全製剤共通)

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症	—	—	発疹 ^{注)}	—
循環器	—	血圧上 昇	—	—
血液	—	—	貧血、白血球 減少	—
消化器	—	—	消化管潰瘍、 悪心・嘔吐、 腹痛、胃部不 快感、食欲不 振、下痢、腹 部膨満感	—
皮膚	脱毛	多毛	—	—
精神神経系	末梢神経 障害	—	振戦、頭痛、 しびれ、めま い	眠気、異常 感覚
代謝異常	—	—	糖尿・高血 糖、高カリウ ム血症、高尿 酸血症、高脂 血症、低マグ ネシウム血症	体液貯留

〔下線部()改訂〕

改訂後 (2008年12月改訂)					改訂前				
	頻度不明	5%以上	1%~5%未満	1%未満		頻度不明	5%以上	0.1%~5%未満	0.1%未満
感覚器	視力障害	—	—	耳鳴、難聴	感覚器	—	—	耳鳴	視力障害、難聴
筋骨格系	—	—	—	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	筋骨格系	筋痙攣	—	—	ミオパシー、筋痛、筋脱力、関節痛
その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	—	歯肉肥厚	出血傾向(鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿)、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房	その他	月経障害、出血傾向(鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿)、良性頭蓋内圧亢進症	—	歯肉肥厚、熱感、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加	のぼせ、女性化乳房

[下線部()改訂]

ネオーラル内用液・カプセル 【臨床成績】及び【承認条件】改訂部分抜粋

改訂後 (2008年12月改訂)				改訂前			
【臨床成績】				【臨床成績】			
1~11. (略)				1~11. (略)			
12. 腎移植特別調査のまとめ				←追記			
<p>サンディミュンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71% (13例/276例) で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は$174.10 \pm 3.38 \text{mg/日}$ ($3.18 \pm 0.07 \text{mg/kg/日}$) から$165.55 \pm 2.78 \text{mg/日}$ ($3.00 \pm 0.05 \text{mg/kg/日}$) と有意に低下した ($p < 0.001$)。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した ($p < 0.05$) が、AUC、Cmaxに有意差は認められなかった。また、切り換え症例における移植腎の生着を有効とした有効率は99.6% (275例/276例) であった。</p>							
項目	症例数	切り換え前 (平均値±S.E.)	切り換え後 (平均値±S.E.)				
血中トラフ値(ng/mL)	262	97.80±2.56	91.96±2.51*				
Cmax(ng/mL)	41	502.91±43.20	546.69±30.41				
AUC(ng·h/mL)	10	1,471.46±329.77	1,411.06±235.94				
* $p < 0.05$ (t検定：切り換え前と切り換え後の比較)							
削除 ➡				【承認条件】			
				<p>サンディミュンから本剤に切り換えた際の投与量、トラフ値、AUC、Cmax、有効性及び安全性に関するデータが十分とは言い切れないことから、適切な市販後調査を実施し、その結果を遅滞なく報告の上、適宜添付文書等に反映すること。</p>			

[下線部()追記、()削除]

2. 改訂理由(自主改訂)及び解説

今回の再審査結果通知に伴い、ネオーラル内用液・カプセルの「承認条件」を削除し、「臨床成績」の項に腎移植に対する特別調査の結果¹⁾を追記いたしました。また、これを機に、ネオーラル及びサンディミュン全製剤の「副作用」の項を自主的に改訂いたしました。

(1)「承認条件」の削除、「臨床成績」の項への追記

今回の再審査結果により、承認条件が満たされたものと判断され、ネオーラル内用液・カプセルの承認条件が削除となりました。これに伴い、ネオーラルの特別調査のうち、腎移植におけるサンディミュンからネオーラルに切り換えた際の調査結果¹⁾を、「臨床成績」の項に追記いたしました。

(2)「副作用」の概要の改訂

従来、ネオーラル及びサンディミュン全製剤の「副作用」の概要における適応疾患別の副作用発現状況については、サンディミュン内用液・カプセル・注射液の承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査による発現状況を記載しておりましたが、ネオーラルとサンディミュンの発現状況は同様であることから、ネオーラル及びサンディミュン全製剤の承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査の発現状況を合算し、記載することといたしました。

(3)「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項の改訂

ネオーラル及びサンディミュン全製剤の承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査の副作用発現状況を合算し、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の頻度を再算出いたしました。また、「その他の副作用」においては、表の発現頻度の区分を見直し、「頻度不明」、「5%以上」、「1%～5%未満」及び「1%未満」に改めました。

【参考文献】

1)社内資料：ネオーラルの腎移植に対する特別調査

[SIMU01035]

☆改訂添付文書も併せてご参照下さい。

【資料請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT

☎ 0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～18:00