

## 使用上の注意改訂のお知らせ

2009年10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、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<sup>®</sup>内用液10%**  
**ネオーラル<sup>®</sup>10mgカプセル**  
**ネオーラル<sup>®</sup>25mgカプセル**  
**ネオーラル<sup>®</sup>50mgカプセル**  
**Neoral<sup>®</sup>**

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、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<sup>®</sup>カプセル25mg**  
**サンディミュン<sup>®</sup>カプセル50mg**  
**Sandimmun<sup>®</sup> Capsules**

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、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<sup>®</sup>内用液**  
**Sandimmun<sup>®</sup>**  
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、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<sup>®</sup>注射液**  
**Sandimmun<sup>®</sup>**  
シクロスポリン注射液

このたび、標記製品の「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。

### ◇改訂内容(改訂部分抜粋)

改訂後 (2009年9月改訂)	改訂前
<p><b>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</b></p> <p>1、2 (略)</p> <p>3. タクロリムス (外用剤を除く)、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、<u>アリスキレン</u>を投与中の患者 (「3. 相互作用」の項参照)</p>	<p><b>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</b></p> <p>1、2 (略)</p> <p>3. タクロリムス (外用剤を除く)、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタンを投与中の患者 (「3. 相互作用」の項参照)</p>

[下線部( )改訂]

改訂後(2009年9月改訂)	改訂前																								
<p><b>3. 相互作用</b> <b>(1)併用禁忌 (併用しないこと)</b></p> <table border="1" data-bbox="193 241 767 497"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アリスキレン (ラジレス)</td> <td>アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。</td> <td>本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アリスキレン (ラジレス)	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。	<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>←追記</p>																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
アリスキレン (ラジレス)	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。																							
<p><b>(2)併用注意 (併用に注意すること)</b></p> <table border="1" data-bbox="193 575 767 1326"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アミオダロン(略) イマチニブ ダサチニブ</td> <td>本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。</td> <td>代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>エトラピリン</td> <td>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。</td> <td>エトラピリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。</td> </tr> <tr> <td>プロナンセリン ナルフラフィン</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アミオダロン(略) イマチニブ ダサチニブ	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。	エトラピリン	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。	エトラピリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。	プロナンセリン 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。	<p><b>(2)併用注意 (併用に注意すること)</b></p> <table border="1" data-bbox="852 575 1426 981"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アミオダロン(略) イマチニブ</td> <td>本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。</td> <td>代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>←追記</p> <table border="1" data-bbox="852 1171 1426 1326"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロナンセリン</td> <td>プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。</td> <td>代謝酵素の競合により、プロナンセリンの代謝が阻害されると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アミオダロン(略) イマチニブ	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	プロナンセリン	プロナンセリン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、プロナンセリンの代謝が阻害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																							
アミオダロン(略) イマチニブ ダサチニブ	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。																							
エトラピリン	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。	エトラピリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。																							
プロナンセリン 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。																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
アミオダロン(略) イマチニブ	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
プロナンセリン	プロナンセリン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、プロナンセリンの代謝が阻害されると考えられる。																							
<p><b>4. 副作用</b> <b>(1)重大な副作用</b> 1～5) (略)</p> <p><b>6)進行性多巣性白質脳症 (PML)：進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。(頻度不明)</b></p> <p><b>7)BKウイルス腎症：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(頻度不明)</b></p>	<p><b>4. 副作用</b> <b>(1)重大な副作用</b> 1～5) (略)</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p>																								

[下線部( )改訂]

## ◇改訂理由(薬食安発0928第1号, 平成21年9月28日付 及び 自主改訂)

### ●厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知(薬食安)による改訂

「重大な副作用」の項：“進行性多巣性白質脳症 (PML)” 及び “BKウイルス腎症” を追記いたしました。

### ●自主改訂

「禁忌」及び「相互作用 (1)併用禁忌」の項：“アリスキレン (ラジレス)” を追記いたしました。

「相互作用 (2)併用注意」の項：“ダサチニブ” “エトラビリン” 及び “ナルフラフィン” を追記いたしました。

## ◇改訂事項の解説

1. 「重大な副作用」の項：“進行性多巣性白質脳症 (PML)” 及び “BKウイルス腎症” を追記 (薬食安) JCウイルスの再活性化による “進行性多巣性白質脳症 (PML)” 及びBKウイルスの再活性化による “BKウイルス腎症” を追記いたしました。なお、今回の改訂はT細胞に作用する機序を有する他の免疫抑制剤でも実施されます。

本剤においては国内外で報告があり、また、CCDS<sup>注)</sup>にも記載されております。

下記にPMLとして報告された症例及びBKウイルス腎症として報告された症例の概要を紹介いたします。

### 《症例の概要》

患者		投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
性 年齢	使用理由 (合併症)			
男 10代	骨髄移植 (ウイスコット・ オールドリック 症候群)	3mg/kg/日 不明	<p><b>進行性多巣性白質脳症 (PML)</b> 生後2ヵ月、湿疹、下血、血小板減少症、感染症を伴うウイスコット・オールドリック症候群と診断。 ウイルス性及び細菌性の感染症を繰り返していた。アシクロビル耐性単純ヘルペス1型感染の治療が困難となり、多くの抗ウイルス剤、活性化自己Tリンパ球による治療を受けていた。</p> <p>移植日：HLA一致非同種ドナーより骨髄移植。 移植前処置として、胸腹部照射 (TAI、10Gy、five fraction)、シクロホスファミド50mg/kg/日 (4日間)、抗胸腺細胞グロブリン (ATG) 2.5mg/kg/日 (4日間)。 本剤3mg/kg/日 (移植前日より)、短期メトトレキサート15mg (移植1日後)、10mg (移植3日後、6日後、11日後)、プレドニゾロン1mg/kg/日 (移植7日後～35日後) をGVHD予防として投与。</p> <p>移植50日後：EBV関連リンパ増殖性障害が発現。 移植60日後：ドナーリンパ球注入 (DLI)。 移植69日後：DLI。 DLI後は急速にドナーのキメラとなった。DLI前には見られなかった急性GVHD (grade II) が、DLI後に皮膚 (3+) に見られ、慢性GVHDとなった。アシクロビル耐性単純ヘルペス1型の皮膚感染、真菌球を形成した真菌性肺炎、MRSA敗血症等の重篤な感染症の再発が見られた。</p> <p>移植6ヵ月後：悪心と頭痛を訴え、2週後には進行性の眼球運動障害と構語障害が発現。脳のMRIにて右後頭葉、小脳、橋にT1低信号及びT2高信号を認めた。右冠、左視床、基底核にも同様の部位を認めた。脳脊髄液の細胞診では、糖及びタンパク質は正常、細菌は陰性。失語症、意識混濁を伴い、脳脊髄液のPCRにてJCウイルス陽性。症状、MRI所見に加えJCウイルスの存在から、PMLと診断。</p> <p>移植7ヵ月後：意識、疼痛反応が低下し、呼吸も弱くなった。これらの症状により、発症から約1ヵ月後より挿管。アシクロビル、リバビリン、インターフェロン<math>\alpha</math>、活性化自己リンパ球を用いて治療を試みたが効果なし。</p> <p>移植8ヵ月後：PML発症から2ヵ月後に死亡。</p>	国内 文献報告 <sup>1)</sup>
併用薬：メトトレキサート、プレドニゾロン				

No.	患者		投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
	性 年齢	使用理由 (合併症)			
1	男 50代	腎移植 (糖尿病) (腎不全)	不明 (中止)	<b>BKウイルス腎症</b> 既往歴はミトコンドリア脳筋症とそれに伴う慢性腎不全。術前検査にて糖尿病を指摘。 移植11ヵ月前：慢性糸球体腎炎による腎不全にて血液透析導入。 移植日：妻をドナーとしたABO不一致生体腎移植施行。 免疫抑制は本剤、バシリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロンの4剤。 移植48日後：血清クレアチニン1.1mg/dLで退院。 移植70日後：血清クレアチニン2.4mg/dLと上昇を認め、急性拒絶反応の診断にてステロイドパルス療法を施行し、1.1mg/dLまで改善。 移植138日後：血清クレアチニン1.9mg/dLまで上昇し、尿細胞診にてdecoy cellを認め、PCR法にて尿中及び血中にBKウイルスが検出されたため、BKウイルス腎症と診断。本剤、ミコフェノール酸モフェチルを減量し、 $\gamma$ グロブリンを投与。 一時、血清クレアチニン3.2mg/dLまで上昇したが、2.0mg/dLまで改善し、decoy cellも消失。 移植168日後：血清クレアチニン2.4mg/dLと上昇し、再度decoy cellを認め、ミコフェノール酸モフェチルをミゾリビンへ変更。 decoy cellは消失したが、腎機能増悪し尿蛋白3+となったため、拒絶反応と判断し、デオキシスパーガリンを投与。本剤をタクロリムスに変更。 血清クレアチニン1.9mg/dLまで改善。	国内 学会報告 <sup>2)</sup>
併用薬：バシリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロン					
2	女 40代	腎移植	不明 (減量)	<b>BKウイルス腎症</b> 移植日：50代の夫をドナーとして生体腎再移植術を施行。血液型はA型からA型、免疫抑制剤は本剤、バシリキシマブ、ミゾリビン、プレドニゾロンを使用。 術後一時的に血液透析を施行。 移植20日後：Cre/BUN=1.55/39.0 (mg/dL) で退院。 移植75日後：Cre/BUN=1.36/25.7 (mg/dL) まで移植腎機能は改善。 移植101日後：Cre/BUN=1.67/31.7 (mg/dL)、尿染色沈渣でウイルス感染細胞の存在が認められ、BKウイルスを疑い免疫抑制剤を減量。血中BKウイルス $1.0 \times 10^2$ (copy/mL)、尿中BKウイルス $5.0 \times 10^7$ (copy/mL) とBKウイルスを確認。 免疫抑制剤を減量。 移植158日後：Cre/BUN=1.16/14.4 (mg/dL) に改善。	国内 学会報告 <sup>3)</sup>
併用薬：バシリキシマブ、ミゾリビン、プレドニゾロン					

## 2. 「禁忌」及び「相互作用 (1)併用禁忌」の項：“アリスキレン (ラジレス)” を追記 (自主改訂)

直接的レニン阻害剤アリスキレン (商品名：ラジレス/ノバルティスファーマ株式会社) の「禁忌」及び「相互作用 (1)併用禁忌」の項に、シクロスポリンとの相互作用が記載されており、整合性を図るため追記いたしました。

海外の試験において、外国人健康成人14例を対象に、アリスキレン75mg及びシクロスポリン200mg又は600mgを空腹時に併用経口投与したとき、アリスキレン単独投与と比較してアリスキレンのCmaxは約2.5倍、AUC<sub>0-inf</sub>は約4.3~5倍に増加し、T<sub>1/2</sub>及びTmaxは遅延したとの報告があります。<sup>4)</sup> アリスキレンは薬剤排泄のトランスポーターであるP糖蛋白 (Pgp) により腸管内に排出されますが、シクロスポリンはPgp阻害作用を有することから、併用によりアリスキレンの排出が阻害されると考えられます。

3. 「相互作用 (2)併用注意」の項：“ダサチニブ” “エトラビリン” 及び “ナルフラフィン” を追記  
〈自主改訂〉

ダサチニブ、エトラビリン、ナルフラフィンの「相互作用 (2)併用注意」の項に、シクロスポリンとの相互作用の可能性が記載されており、整合性を図るため追記いたしました。

(1)ダサチニブ

ダサチニブの代謝酵素CYP3A4阻害作用により、シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがあるため、追記いたしました。

(2)エトラビリン

エトラビリンの代謝酵素CYP3A4誘導作用により、シクロスポリンの血中濃度に変化が起こるおそれがあるため、追記いたしました。

(3)ナルフラフィン

シクロスポリンの代謝酵素CYP3A4阻害作用により、ナルフラフィンの血中濃度が上昇するおそれがあるため、追記いたしました。

注) CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤のCCDSはスイスノバルティスファーマ社で作成されています。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われています。

【参考文献】

- |  |             |
|--|-------------|
| 1) Yukiharu, Y. et al. : Pediatrics International 50(2), 238, 2008 | [SIMJ28837] |
| 2) 森田伸也ほか：第41回日本臨床腎移植学会(2008. 1. 23, 24, 25), 150, 2008            | [SIMJ28434] |
| 3) 小崎浩一ほか：第42回日本臨床腎移植学会(2009. 1. 28, 29, 30), 141, 2009            | [SIMJ29980] |
| 4) 社内資料：外国人健康成人におけるシクロスポリンとの薬物間相互作用                                | [RASU00001] |

☆改訂添付文書も併せてご参照下さい。

《今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No.183(2009年10月)に掲載される予定です。》

**【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