

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

添付文書改訂のお知らせ

2001年7月

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、要指示医薬品  
(注意-医師等の処方せん・指示により使用すること)

**ネオール<sup>®</sup> 内用液**  
**ネオール<sup>®</sup> 10mg カプセル**  
**ネオール<sup>®</sup> 25mg カプセル**  
**ネオール<sup>®</sup> 50mg カプセル**  
**Neoral<sup>®</sup>**  
シクロスポリン製剤

製造、輸入  
**日本チバガイギー株式会社**  
兵庫県宝塚市美幸町10番66号  
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、要指示医薬品  
(注意-医師等の処方せん・指示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>**  
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、要指示医薬品  
(注意-医師等の処方せん・指示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、指定医薬品、要指示医薬品  
(注意-医師等の処方せん・指示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「添付文書」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。

【効能又は効果】全文

改訂後 (2001年6月改訂)	改訂前
<p style="text-align: center;"><b>【効能又は効果】</b></p> <p>(ネオール/サンディミュン内用液・カプセル)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>下記の臓器移植における拒絶反応の抑制</u> 腎移植、肝移植、心移植</li> <li>2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</li> <li>3. ベーチェット病 (眼症状のある場合)</li> <li>4. 尋常性乾癬 (皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合)、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬</li> <li>5. 再生不良性貧血 (重症)、赤芽球癆</li> <li>6. ネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合)</li> </ol> <p>(サンディミュン注射液)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>下記の臓器移植における拒絶反応の抑制</u> 腎移植、肝移植、心移植</li> <li>2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</li> </ol>	<p style="text-align: center;"><b>【効能又は効果】</b></p> <p>(ネオール/サンディミュン内用液・カプセル)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 腎移植における拒否反応の抑制</li> <li>2. 骨髄移植における拒否反応及び移植片対宿主病の抑制</li> <li>3. ベーチェット病 (眼症状のある場合)</li> <li>4. 肝移植における拒否反応の抑制</li> <li>5. 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</li> <li>6. 再生不良性貧血 (重症)、赤芽球癆</li> <li>7. 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)</li> </ol> <p>(サンディミュン注射液)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 腎移植における拒否反応の抑制</li> <li>2. 骨髄移植における拒否反応及び移植片対宿主病の抑制</li> <li>3. 肝移植における拒否反応の抑制</li> </ol>

## 【用法又は用量】改訂部分の抜粋

改訂後（2001年6月改訂）	改訂前
<p><b>【用法及び用量】</b>            (ネオーラル/サンディミュン内用液・カプセル)  <b>3. 心移植の場合</b>  <u>通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。</u></p> <p>(サンディミュン注射液)  <b>1. 腎移植、骨髄移植、心移植の場合</b>  <u>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。</u></p>	<p><b>【用法及び用量】</b>            (ネオーラル/サンディミュン内用液・カプセル)  <b>←新設</b></p> <p>(サンディミュン注射液)  <b>←追記</b></p>

〔下線部( )追記〕

## 改訂理由

「心移植における拒絶反応の抑制」の効能追加承認に伴い改訂いたしました。

## 【使用上の注意】改訂部分の抜粋

改訂後(2001年6月改訂)	改訂前
<p><b>【警告】</b>  <u>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。</u></p> <p>(全剤形。ただし、注射は番号なし。)</p>	<p>←「重要な基本的注意」の項からの移行及び記載整備（内用液・カプセル）  <b>←新設（注射液）</b></p>
<p>&lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt;  <u>(3)臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。</u></p> <p>(全剤形。ただし、サンディミュン内用液・カプセルは(2)。)</p>	<p><b>←追記</b></p>
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）            (10)低出生体重児、新生児又は乳児（「7.小児等への投与」の項参照）            (全剤形。ただし、サンディミュン内用液・カプセルは(9)。)</p>	<p><b>←記載整備</b></p>

〔下線部( )追記〕

改訂後(2001年6月改訂)	改訂前						
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)~(7)略(サンディミュン注射液は(1)~(4))</p> <p>(8)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、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、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。</p> <p>(全剤形。ただし、サンディミュン注射液は(5)。)</p> <p>(9)略(サンディミュン注射液は(6)、(7)略)</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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のもとで行うこと。</p> <p>(2)~(8)略(サンディミュン注射液は(2)~(5))</p> <p>(9)全身痙攣、意識障害、錯乱、運動麻痺、皮質盲、昏睡等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(サンディミュン注射液は(6))</p> <p>(10)略(サンディミュン注射液は(7)、(8)略)</p>						
<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>(2)併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="268 801 842 1182"> <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>HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等</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>(全剤形)</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。	<p>←追記</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。					
<p><b>4. 副作用</b></p> <p>心移植については、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。</p> <p>(全剤形)</p>	<p>←追記</p>						
<p>(1)重大な副作用</p> <p>3)中枢神経系障害：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、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、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。</p> <p>(頻度不明)</p> <p>(全剤形。ただし、サンディミュン注射液は(4)。)</p>	<p>(1)重大な副作用</p> <p>3)中枢神経系障害：全身痙攣、意識障害、錯乱、運動麻痺、皮質盲、昏睡等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(頻度不明)</p> <p>(全剤形。ただし、サンディミュン注射液は(4)。)</p>						

[下線部( )追記、( )削除]

改訂後(2001年6月改訂)				改訂前			
<b>(2)その他の副作用</b>				<b>(2)その他の副作用</b>			
	5%以上又は 頻度不明	0.1%~5%未満	0.1%未満		5%以上	0.1%~5%未満	0.1%未満
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	精神神経系	-	振戦、頭痛、 しびれ、めまい	眠気
筋骨格系	筋痙攣		ミオパシー、 筋痛、筋脱力、 関節痛	その他	-	歯肉肥厚、熱 感、発熱、倦 怠感、浮腫、 体重増加	のぼせ、女性 化乳房、関節 痛
その他	月経障害	歯肉肥厚、熱 感、発熱、倦 怠感、浮腫、 体重増加	のぼせ、女性 化乳房				
(全剤形)				(全剤形)			
<b>7. 小児等への投与</b> (ネオーラル/サンディミュン内用液・カプセル) (1)低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。 (サンディミュン注射液) <u>低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。</u>				<b>7. 小児等への投与</b> (ネオーラル/サンディミュン内用液・カプセル) (1)乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。 (サンディミュン注射液) <u>乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。</u>			
<b>9. 適用上の注意</b> (3)シリンジポンプ使用時：本剤をシリコンオイルが塗布されたシリンジ内で希釈しないこと。[本剤の希釈液がシリコンオイルと接することで浮遊物がみられたとの報告がある。] (サンディミュン注射液のみ)				←追記			
<b>10. その他の注意</b> (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。 (全剤形)				←追記			

〔下線部( )追記〕

改訂理由(効能追加承認 平成13年6月20日付、事務連絡 平成13年5月31日付及び自主改訂)

「心移植における拒絶反応の抑制」の効能追加承認に伴い、「警告」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「4. 副作用」の項への追記及び「1. 慎重投与」、「7. 小児等への投与」の項の記載整備を行いました。

また、厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡に基づき「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項への追記、ならびに自主改訂により「3. 相互作用(2) 併用注意」、「4. 副作用(2) その他の副作用」、「9. 適用上の注意」(注射液のみ)及び「10. その他の注意」の項の改訂を行いました。

## 改訂事項の解説

### 1. 「2. 重要な基本的注意」の項から「警告」の項への移行及び記載整備：効能追加に伴う改訂

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。

臓器移植における免疫抑制剤の投与は、免疫抑制療法及び拒絶反応の治療に高度な知識と十分な経験を持った医師のもとで行われる必要があるため、従来「2. 重要な基本的注意」の項に“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のもとで行うこと。”を記載し、注意を喚起しておりました。

今回追加承認された心移植については、拒絶反応が直接患者の生命を脅かすことから一層の注意が必要となります。また、移植後安定期に入ると移植を実施した施設以外で治療が継続されることがあることから「警告」の項に上記を記載いたしました。

### 2. 「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項への追記：効能追加に伴う改訂

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。

免疫抑制剤は臓器移植においては不可欠な薬剤であり、臨床の間では多くの免疫抑制剤が使用されています。実際の臓器移植では免疫抑制剤が単独で使用されることはほとんどなく、作用機序や副作用の異なる薬剤を組み合わせた多剤併用療法が一般に行われています。多剤免疫抑制療法は、数種類の免疫抑制剤を組み合わせることによって各々の薬剤の投与量を下げ、副作用を防ぎながら全体としては十分な免疫抑制を確保することを目的としています。

多剤免疫抑制療法を行う場合には、シクロスポリンの初期投与量を低く設定することが可能な場合もありますが、個々の免疫抑制剤の投与量は、施設毎、組み合わせる免疫抑制剤の種類、あるいは患者の状態によって異なることから、「用法及び用量に関連する使用上の注意」に上記を記載し注意を喚起いたしました。

### 3. 「1. 慎重投与」の項の記載整備：効能追加に伴う改訂

低出生体重児、新生児又は乳児（「7. 小児等への投与」の項参照）

海外では、特に心移植において生後1年未満の乳児に移植術が行われており、その中には体重2,500g未満の低出生体重児が含まれております。また国内では、出生直後の新生児にシクロスポリンを使用した症例が報告されていることから、低出生体重児、新生児を追記し記載を整備いたしました。また「7. 小児等への投与」の項にも同様の追記を行いました。

### 4. 「2. 重要な基本的注意」の項への追記：事務連絡

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、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、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。

CCDS\*の記載との整合性を図り追記いたしました。

低マグネシウム血症及びマグネシウム欠乏症では、循環器症状（うっ血、発汗、頻脈、期外収縮、心室細動、血圧低下、心電図異常）、神経・筋肉症状（筋力低下、振戦、テタニー、めまい、眼振）、精神症状（抑うつ、不安、興奮、記憶力低下、せん妄、幻覚）等全身的な様々な症候を生じるといわれています。<sup>1)</sup>これらの異常が認められた場合には、低マグネシウム血症の可能性も考慮し、適切な処置を行う必要があることから追記いたしました。

血清マグネシウムの低下は、摂取量の低下、腸管からの吸収不全、体液喪失、腎からの排泄量の増加等の要因がいくつか重なって起こるといわれています。<sup>1)</sup>シクロスポリンでは、その副作用である腎障害によって、尿細管でのマグネシウムの再吸収低下により腎からの排泄量が増加し、低マグネシウム血症が発現すると考えられています。シクロスポリン投与中に中枢神経症状（全身痙攣、抑うつ傾向）を発現した症例において、症状発現時に低マグネシウム血症を認め、マグネシウム補給により症状が改善した症例も報告されております。<sup>2)</sup>

また、「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項へも同様の記載をいたしました。  
 なお、これまで記載しておりました皮質盲、昏睡はそれぞれ視覚障害、意識障害に含まれるものと判断し削除いたしました。

5. 「3. 相互作用(2) 併用注意」の項への追記：自主改訂  
 HIVプロテアーゼ阻害剤との相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等	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。

サキナビルとの相互作用の文献報告があり<sup>3)</sup>、また、他のHIVプロテアーゼ阻害剤の「使用上の注意」に、シクロスポリンとの相互作用の可能性が記載されていることから、既に記載していたリトナビルと併せ、「HIVプロテアーゼ阻害剤」として標記をまとめました。  
 HIVプロテアーゼ阻害剤との相互作用の機序としては、HIVプロテアーゼ阻害剤とシクロスポリンが共にCYP3Aで代謝されることによる競合阻害が考えられています。

《症例の概要》

患者		一日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
性 年齢	使用理由			
不明 不明	腎移植	シクロスポリン 300mg サキナビル 3,600mg  発現までの併 用期間：3日間	シクロスポリン投与中のHIV陽性腎移植患者に、サキナビル1,200mg×3/日投与開始。サキナビル開始前は、シクロスポリン150mg×2/日にてトラフ値150～200ng/mLで安定していた。サキナビル開始3日後、疲労、頭痛、胃腸不良が発現し、シクロスポリンのトラフ値は3倍の580ng/mLに上昇していた。シクロスポリンとサキナビルの用量を各々75mg×2/日、600mg×3/日に減量したところ症状は回復した。 シクロスポリンとサキナビルを減量した後のシクロスポリンのAUC <sub>0-12</sub> は、シクロスポリン150mg×2/日投与時の90%であった。サキナビルのAUC <sub>0-12</sub> は、サキナビルのみを600mg×2/日投与した対照群(5人)と比較して4.3倍高く、また過去の文献報告と比較して11.1倍高かった。	文献 <sup>3)</sup>
併用薬：プレドニゾン、ジドブジン、ラミブジン				

6. 「4. 副作用」の項への追記：効能追加に伴う改訂

心移植については、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。

今回の効能追加承認にあたり、承認時まで国内において副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため追記いたしました。

7. 「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項への追記：事務連絡

中枢神経系障害：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、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、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。

5頁、4. 「2. 重要な基本的注意」の項の解説をご参照ください。

8. 「4. 副作用(2) その他の副作用」の項への追記：自主改訂

	5%以上又は頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
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
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	歯肉肥厚、熱感、発熱、倦怠感、浮腫、体重増加	のぼせ、女性化乳房

CCDS\*の記載との整合性を図り追記いたしました。

末梢神経障害、筋痙攣及び月経障害は、国内では使用成績調査において報告例がなかったため、発現頻度は不明です。異常感覚、ミオパシー、筋痛、筋脱力は使用成績調査において0.1%未満の発現率でした。

9. 「7. 小児等への投与」の項の記載整備：効能追加に伴う改訂

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。

5頁、3. 「1. 慎重投与」の項の解説をご参照ください。

10. 「9. 適用上の注意」の項への追記（サンディミュン注射剤のみ）：自主改訂

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。〕

通常、サンディミュン注射液は、生理食塩水等の輸液バッグ内で約100倍に希釈し点滴静注を行います。小児の骨髄移植や投与水分量が制限されている際には、シリンジポンプを用いた精密輸液が行われる場合があります。シリンジポンプを用いて投与する際に、シリコンオイルが塗布されたシリンジ内でサンディミュン注射液を生理食塩水等により希釈すると、シリンジ内に白色の浮遊物が生成するとの報告があり、この浮遊物はシクロスポリンとシリコンの混合物であることが確認されました。一方、シリコンオイルが塗布されていないシリンジ内（トップ；プラスチックシリンジ）では浮遊物の発生は認められませんでした。<sup>4)</sup>

シクロスポリンは脂溶性が高く水に不溶性の薬剤であるため、サンディミュン注射液には溶解補助剤としてポリオキシエチレンヒマシ油が添加されています。シリコンオイルが塗布されたシリンジ内でサンディミュン注射液を希釈した場合、シリコンオイルが溶解補助剤により溶出し、シクロスポリンと混合物を形成します。さらに輸液による希釈のためにこの混合物の溶解度が低下し、浮遊物として発生したものと考えられております。<sup>5)</sup>

この浮遊物は輸液フィルター（テルモ；TF-SL0425V, 0.45 μm）を使用することにより除去されることが示されています。<sup>4)</sup>

現在のところ浮遊物が原因と考えられる副作用等の報告はありませんが、サンディミュン注射液をシリンジポンプを用いて投与する場合は、シリコンオイルが塗布されたシリンジ内での希釈は避け、シリコンオイルが塗布されていないシリンジをご使用下さるようお願いいたします。

11. 「10. その他の注意」の項への追記：自主改訂

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。

国内において、シクロスポリンの投与中に重篤な心不全が発現したとの報告があり、また、不整脈等の循環器障害も報告されております。しかし、報告例の多くは急性骨髄性白血病により骨髄移植を受けた症例で、移植術に伴って抗がん剤が投与されており、また、前処置として全身放射線照射を受けていた可能性もあります。よって、骨髄移植術そのものの影響とも考えられ、現時点ではシクロスポリンとの因果関係が明確でないため、「10. その他の注意」の項に追記いたしました。

《症例の概要》

患者		一日投与量 投与期間	副作用	備考
性 年齢	使用理由 (合併症)		症状・経過及び処置	
女 20代	骨髄移植 (敗血症)	静注： 50-125mg 24日間  経口： 100-200mg 16日間	急性心不全 骨髄移植の約7ヵ月前に急性骨髄性白血病と診断され、化学療法により完全寛解に到達。 投与開始日 骨髄移植前日からシクロスポリンの投与(静注)を開始。シクロスポリンの投与開始6日前よりイトラコナゾールの投与を開始していた。 投与2日目 プスルファン及びシクロホスファミドによる前処置後、骨髄移植術施行。 投与8日目～ 38～39 の発熱を繰り返した。 16日目 投与37日目 ECG、心エコー実施。異常所見認めず。 投与43日目 夕食後より胸部不快感出現。歩行時の息切れを自覚し、安静臥床する。 投与44日目 39 の発熱後、胸部不快感、動悸および呼吸困難が徐々に増悪。胸部にラ音を聴診せず。四肢のチアノーゼ出現し、血圧が低下。塩酸ドパミンを点滴したが、効果なく血圧徐々に低下。尿量も急速に減少したため、フロセミドにて利尿を促すが効果なし。酸素投与。 投与45日目 昇圧剤に反応せず、急性心不全にて死亡。	国内 自発報告
併用薬：化学療法剤(エノシタピン、ピンクリスチン、メルカプトプリン、塩酸ダウノルピシン、プレドニゾン、エトポシド、塩酸アクリラルピシン、メトトレキサート)、イトラコナゾール、塩酸バンコマイシン、レボフロキサシン、アムホテリシンB、イソニアジド、塩酸ドキシサイクリン、パニペナム・ベタミプロン、アシクロビル				

なお、今回の効能追加に際して、【臨床成績】及び【薬効薬理】の項も改訂を行っております。  
改訂添付文書も併せてご参照下さるようお願いいたします。

\* : CCDS (company core data sheet : 企業中核データシート)

スイス・ノバルティスファーマ社が作成している、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、安全性情報、適応症、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いる。世界中から集められた安全性情報を評価し、常に最新の情報が反映されるよう逐次改訂を行っている。

【参考文献】

- |   |             |
|---|-------------|
| 1) 荒川泰行ほか：治療学 30(6) 683, 1996   | [SIMS00699] |
| 2) 浦瀬文明ほか：臨床血液 28(12) 2198, 1987                                      | [SIMJ01798] |
| 3) Brinkman K. et al. : Annals of Internal Medicine 129(11) 914, 1998 | [SIMM28483] |
| 4) ノバルティスファーマ株式会社社内資料   | [SIMU00070] |
| 5) 青野浩直ほか：第8回日本病院薬学会年会, 443, 1998                                     | [SIMJ13848] |

次頁からの改訂後「使用上の注意」全文も併せてご参照下さい。

《今回の改訂の事務連絡の箇所は医薬品安全対策情報(DSU)No.100(2001年6月)に掲載されております。  
また、自主改訂の箇所は医薬品安全対策情報(DSU)No.101(2001年7月)に掲載される予定です。》

# ネオール「効能又は効果」、「用法及び用量」、「使用上の注意」

(⇨2001年6月改訂)

## 【警告】

1. 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
2. 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、C<sub>max</sub>）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. タクロリムス投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
3. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

## 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

神経パーチェット病の患者〔神経パーチェット病症状の悪化が報告されている。〕

## 【効能又は効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制  
腎移植、肝移植、心移植
  2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
  3. パーチェット病（眼症状のある場合）
  4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
  5. 再生不良性貧血（重症）赤芽球癆
  6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
- 効能又は効果に関連する使用上の注意
- (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。
  - (2) 再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合のみ投与すること。

## 【用法及び用量】

1. 腎移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
2. 肝移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
- ⇨ 3. 心移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
4. 骨髄移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

5. パーチェット病の場合  
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
  6. 乾癬の場合  
通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
  7. 再生不良性貧血の場合  
通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。
  8. ネフローゼ症候群の場合  
通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。  
(1) 頻回再発型の症例  
成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、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。  
〔シクロスポリン1mgは本剤の内用液0.01mLに相当する〕
- 用法及び用量に関連する使用上の注意

- (1) サンディミュンを服用している患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として1：1の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度（AUC、C<sub>max</sub>）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。
- (2) 本剤の投与にあたっては血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節すること。
  - 1) 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。
  - 2) パーチェット病、乾癬、再生不良性貧血及びネフローゼ症候群患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- ⇨ (3) 臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。
- (4) 再生不良性貧血患者に投与する際には8～16週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。
- (5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であられるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (6) ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - (1) サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕
  - (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕

〔下線部( )改訂〕

- (3)肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕
- (4)腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (5)高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕
- (6)感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- (7)悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕
- (8)PUVA療法中の患者(「3.相互作用」の項参照)
- (9)高齢者(「5.高齢者への投与」の項参照)
- ⇒(10)低出生体重児、新生児又は乳児(「7.小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻りに血中濃度測定を行うことが望ましい。
- (2)本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。
- (3)腎・肝・腎機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻りに臨床検査(血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、アミラーゼ、尿検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (4)ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値(クレアチニン、BUN等)の変動に注意すること。
- (5)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (6)副腎皮質ホルモン剤以外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、リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。
- (7)本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。
- ⇒(8)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、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、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。
- (9)パーチェット病患者において、神経パーチェット病症状(頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等)の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。

3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に、本剤は主に代謝酵素チトクロームP450 3A(CYP3A)系で代謝されるので、本酵素の活性に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	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(プロGRAF)	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。

⇒(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA療法	PUVA療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。

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(OCT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。(「2.重要な基本的注意」の項参照)	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル 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 スリダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻りに腎機能検査(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。
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 クロラムフェニコール ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプテン アロプリノール フルボキサミン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン チクロピジン トログリタゾン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン	本剤の血中濃度が下降することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル バクリタキセル	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コルヒチン	ミオパシー、筋痛、筋力低下、腎障害、肝障害等があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。	機序は不明である。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザ ワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

#### 4. 副作用

本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例135例中、何らかの副作用が報告されたのは60例(44.4%)で、臨床検査値異常が報告されたのは73例(54.1%)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。

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は以下のとおりである。

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。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

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。

(承認時まで及び1991年11月4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。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

ベーチェット病 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。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

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。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

再生不良性貧血、赤芽球病 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)

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)



心移植については、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。

#### (1) 重大な副作用

1) 腎障害：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度に見られる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休業により回復する。〔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(尿管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等)があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤(「3. 相互作用」の項参照)との併用により起こりやすい。〕(頻度不明)なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

2) 肝障害：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇、黄疸があらわれることがあるのでこのような場合には減量するなど適切な処置を行うこと。(頻度不明)



3) 中枢神経系障害：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、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、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。(頻度不明)

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

(ベーチェット病患者での頻度：0.1%～5%未満)

5) 感染症：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等)を併発することがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので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)

6) 急性肺炎：急性肺炎(初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等)があらわれることがあるのでこのような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(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(HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)(頻度：0.1%未満)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)様症状(血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする)(頻度不明)等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)：他の免疫抑制剤(副腎皮質ホルモン剤を除く)と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがある。

(頻度不明)



#### (2) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症		発疹 <sup>2)</sup>	
循環器	血圧上昇		
血液		貧血、白血球減少、血小板減少	
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	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

〔下線部( )改訂〕

	5%以上又は頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
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
感覚器		耳鳴	視力障害、難聴
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	歯肉肥厚、熱感、発熱、倦怠感、浮腫、体重増加	のぼせ、女性化乳房

注) このような場合には投与を中止すること。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕
- 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕

#### 7. 小児等への投与

- ⇒ (1) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。
- (3) 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュンカプセル及び内用液での成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、Al-P上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、Al-P上昇：1%前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。

#### 8. 過量投与

徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

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

#### 9. 適用上の注意

- 本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）を同時に用いることは避けること。〔本剤はサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕
- 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

#### 10. その他の注意

- ⇒ (1) 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。
- (2) 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。
- (3) サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモール®EL）によるショックの発現が報告されているため、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。
- (4) 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているため、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。
- (5) 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕

〔下線部( )改訂〕

# サンディミュンカプセル・内用液「効能又は効果」、「用法及び用量」、「使用上の注意」

(⇨2001年6月改訂)

## 【警告】

1. 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
  2. 本剤はネオオラルと生物学的に同等ではなく、ネオオラルはバイオアベイラビリティが向上しているため、本剤からネオオラルに切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度(AUC、Cmax)の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、本剤の投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、本剤からネオオラルへの切り換えは、十分な本剤使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
- 一方、ネオオラルから本剤への切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。【薬物動態】の項参照)

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. タクロリムス投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
3. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

## 【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

神経パーチェット病の患者〔神経パーチェット病症状の悪化が報告されている。〕

## 【効能又は効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制  
腎移植、肝移植、心移植
  2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
  3. パーチェット病(眼症状のある場合)
  4. 尋常性乾癬(皮疹が全身の30%以上及びぶものあるいは難治性の場合) 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
  5. 再生不良性貧血(重症) 赤芽球癆
  6. ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合)
- 効能又は効果に関連する使用上の注意
- (1)ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応するものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。
  - (2)再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合のみ投与すること。

## 【用法及び用量】

1. 腎移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9~12mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4~6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
2. 肝移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14~16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5~10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
- ⇨ 3. 心移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10~15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2~6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
4. 骨髄移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6~12mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与し、3~6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

5. パーチェット病の場合  
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1~2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3~5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
6. 乾癬の場合  
通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
7. 再生不良性貧血の場合  
通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。
8. ネフローゼ症候群の場合  
通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。  
(1)頻回再発型の症例  
成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、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。  
〔シクロスポリン1mgは本剤の内用液0.01mLに相当する〕

- 用法及び用量に関連する使用上の注意
- (1)本剤の投与にあたっては血中トラフ値(trough level)を測定し、投与量を調節すること。
  - 1)臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。
  - 2)パーチェット病、乾癬、再生不良性貧血及びネフローゼ症候群患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
  - ⇨ 2)臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量を考慮して投与量を調節すること。
  - (3)再生不良性貧血患者に投与する際には8~16週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。
  - (4)ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1~3ヵ月であらわれるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
  - (5)ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)  
(1)腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕  
(2)肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕  
(3)脾機能障害のある患者〔脾機能が悪化するおそれがある。〕  
(4)高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕  
(5)感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕  
(6)悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕  
(7)PUVA療法中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
- ⇨ 8)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
- ⇨ 9)低出生体重児、新生児又は乳児(「7. 小児等への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意  
(1)本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低

〔下線部( )改訂〕

い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻りに血中濃度測定を行うことが望ましい。

- (2) ネオオラルから本剤への切り換えは、本剤とネオオラルが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻りに行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。
- (3) 腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻りに臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。
- (5) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (6) 副腎皮質ホルモン剤以外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、リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。
- (7) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分にすること。
- (8) 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、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、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。
- (9) ベーチェット病患者において、神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。

### 3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に、本剤は主に代謝酵素チトクロームP450 3A (CYP3A)系で代謝されるので、本酵素の活性に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

#### (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	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（プロGRAF）	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。

#### (2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA療法	PUVA療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブCD3 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)	共に免疫抑制作用を有するため。

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 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻りに腎機能検査（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。
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 クロラムフェニコール ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプテン アロプリノール フルボキサミン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
胆汁酸製剤		本剤は脂溶性薬剤であるため、胆汁酸と混和することにより吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによって考えられる。
リファンピシン チクロピジン トログリタゾン 抗てんかん剤 フェニバルピタール フェニトイン カルバマゼピン	本剤の血中濃度が下降することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル バクリタキセル	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。

〔下線部( )改訂〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コルヒチン	ミオパシー、筋痛、筋力低下、腎障害、肝障害等があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。	機序は不明である。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザ ワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

#### 4. 副作用

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。

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。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

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。

(承認時まで及び1991年11月4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。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

ベーチェット病 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。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

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。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

再生不良性貧血、赤芽球癆 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)

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)

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

##### (1) 重大な副作用

1) 腎障害：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度に見られる。

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

⇒ 2) 肝障害：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇、黄疸があらわれることがあるのでこのような場合には減量するなど適切な処置を行うこと。(頻度不明)

3) 中枢神経系障害：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、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、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。(頻度不明)

4) 神経ベーチェット病症状：ベーチェット病患者において神経ベーチェット病症状(頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等)が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(ベーチェット病患者での頻度：0.1%～5%未満)

5) 感染症：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等)を併発することがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので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)

6) 急性肺炎：急性肺炎(初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等)があらわれることがあるのでこのような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(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(HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)(頻度：0.1%未満)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)様症状(血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする)(頻度不明)等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⇒ 8) リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)：他の免疫抑制剤(副腎皮質ホルモン剤を除く)と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まる。(頻度不明)

⇒ (2) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症		発疹 <sup>注)</sup>	
循環器	血圧上昇		
血液		貧血、白血球減少、血小板減少	
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	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
感覚器		耳鳴	視力障害、難聴
筋骨格系	筋痙攣		ミオパシー、筋痛、筋力低下、関節痛
その他	月経障害	歯肉肥厚、熱感、発熱、倦怠感、浮腫、体重増加	のぼせ、女性化乳房

注) このような場合には投与を中止すること。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕

#### ⇒ 7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。

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

(3) 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35％前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果では成人（18～32％）に比べ小児（26～41％）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18％）、Al-P上昇（7％前後）の発現が成人（多毛：2～3％、Al-P上昇：1％前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。

#### 8. 過量投与

徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

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

#### 9. 適用上の注意

(1) 本剤とネオオラルを同時に用いることは避けること。〔ネオオラルは本剤と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕

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

#### ⇒ 10. その他の注意

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

(2) 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。

(3) 注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモール<sup>®</sup>EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその適用上の注意を参照すること。

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

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

〔下線部( )改訂〕

# サンディミュン注射液「効能又は効果」、「用法及び用量」、「使用上の注意」

(⇨2001年6月改訂)

## 【警告】

臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. タクロリムス投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
3. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

## 【効能又は効果】

- ⇨ 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制  
腎移植、肝移植、心移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

## 【用法及び用量】

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

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

用法及び用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤の投与により、まれにショック等の重篤な過敏反応の発現がみられるので、使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置をとること。
- (2) 過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中トラフ値（trough level）の測定を頻回に行い、投与量を調節すること。
- ⇨ (3) 臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者
- (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (3) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (4) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕
- (5) 脾機能障害のある患者〔脾機能が悪化するおそれがある。〕
- (6) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕
- (7) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- (8) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕
- (9) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

- ⇨ (10) 低出生体重児、新生児又は乳児（「7. 小児等への投与」の項参照）

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 腎・肝・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（GOT）、ALT（GPT）、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (2) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 副腎皮質ホルモン剤以外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、リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。

- (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。

- ⇨ (5) 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、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、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。

- (6) ショック等を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

また、投与に際しては0.1%エピネフ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。

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

### 3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に、本剤は主に代謝酵素チトクロームP450 3A（CYP3A）系で代謝されるので、本酵素の活性に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

- (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	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（プロGRAF）	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。

- ⇨ (2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 ムロモナブCD3（OKT3） 抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル 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 スリダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。

〔下線部( )改訂〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 クロラムフェニコール ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリブチン アロプリノール フルボキサミン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド	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。	胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
胆汁酸製剤	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。	本剤は脂溶性薬剤であるため、胆汁酸と混和することにより吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによって考えられる。
リファンピシン チクロピジン トログリタゾン 抗てんかん剤 フェニバルビタール フェニトイン カルバマゼピン	本剤の血中濃度が下降することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニソ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、プレドニソ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 バクリタキセル	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。
コルヒチン	ミオパシー、筋痛、筋力低下、腎障害、肝障害等があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。	機序は不明である。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急性腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザ ワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等	高カリウム血症があらわれおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいため、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。

#### 4. 副作用

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。

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。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

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。

(承認時まで及び1991年11月4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。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

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

##### (1) 重大な副作用

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

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

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

3) 肝障害：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇、黄疸があらわれることがあるのでこのような場合には減量するなど適切な処置を行うこと。(頻度不明)

⇒ 4) 中枢神経系障害：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、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、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。(頻度不明)

5) 感染症：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等)を併発することがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので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)

6) 急性肺炎：急性肺炎(初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等)があらわれることがあるのでこのような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(頻度：0.1%～5%未満)

〔下線部( )改訂〕

- 7) 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）（頻度：0.1%未満）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）：他の免疫抑制剤（副腎皮質ホルモン剤を除く）と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがある。（頻度不明）

⇒ (2) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症		発疹 <sup>注)</sup>	
循環器	血圧上昇		
血液		貧血、白血球減少、血小板減少	
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	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
感覚器		耳鳴	視力障害、難聴
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	歯肉肥厚、熱感、発熱、倦怠感、浮腫、体重増加	のぼせ、女性化乳房

注) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与  
高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与  
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕  
(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕

⇒ 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。

8. 過量投与  
徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等  
処置：シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

9. 適用上の注意

- (1) アンプルカット時：本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。
- (2) 輸液容器・輸液セットの使用時：ポリ塩化ビニル（PVC）製の輸液容器・輸液セットの使用はさけること。〔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。〕

⇒

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

10. その他の注意

⇒

- (1) 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。
- (2) 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕

〔下線部( )改訂〕

【資料請求先】

**ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部**

〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30  
フリーダイヤル 0120-003293