

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

2005年2月

製造、輸入
日本チバガイギー株式会社
 東京都港区西麻布4-17-30
 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)

ネオール[®] 内用液
ネオール[®] 10mg カプセル
ネオール[®] 25mg カプセル
ネオール[®] 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、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[®] 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、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[®] 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、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[®] 注射液
Sandimmun[®]
 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。

改訂内容(【効能又は効果】、【用法及び用量】の項)改訂部分の抜粋

| 改訂後(2005年1月改訂) | 改訂前 |
|---|---|
| 【効能又は効果】 (ネオール/サンディミュン内用液・カプセル) 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、 <u>膵移植</u> | 【効能又は効果】 (ネオール/サンディミュン内用液・カプセル) 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植 |
| (サンディミュン注射液) 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、 <u>膵移植</u> | (サンディミュン注射液) 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植 |

〔下線部()追記〕

| 改訂後(2005年1月改訂) | 改訂前 |
|---|---|
| <p style="text-align: center;">【用法及び用量】</p> <p>(ネオオーラル/サンディミュン内用液・カプセル)</p> <p>3. 心移植、肺移植、<u>膵移植</u>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。</p> <p>(サンディミュン注射液)</p> <p>1. 腎移植、骨髄移植、心移植、肺移植、<u>膵移植</u>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3～5mg/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。</p> | <p style="text-align: center;">【用法及び用量】</p> <p>(ネオオーラル/サンディミュン内用液・カプセル)</p> <p>3. 心移植、肺移植の場合 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。</p> <p>(サンディミュン注射液)</p> <p>1. 腎移植、骨髄移植、心移植、肺移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量3～5mg/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。</p> |

〔下線部()追記〕

改訂理由

「膵移植における拒絶反応の抑制」の効能追加承認(平成17年1月26日付)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(2005年1月改訂) | 改訂前 |
|---|--|
| <p>4. 副作用 心移植、肺移植、<u>膵移植</u>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。(全剤形)</p> | <p>4. 副作用 心移植、肺移植については、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。(全剤形)</p> |

〔下線部()追記〕

改訂理由 及び 解説

「4. 副作用」の項：副作用発現頻度に関する調査の記載追記 効能追加承認に伴う改訂

心移植、肺移植、膵移植については、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。

今回の効能追加に際して【臨床成績】、【薬効薬理】の項も改訂いたしました。

また、サンディミュン内用液及びネオオーラル内用液の【用法及び用量】の項の末尾にシクロスポリン濃度に関して“〔シクロスポリン1mgは内用液0.01mLに相当する〕”を記載しておりましたが、より適切な表現とするため“〔内用液1mLはシクロスポリン100mgに相当する〕”に改訂いたしました(内用液のシクロスポリン濃度、含量等の製剤の変更ではございません)。

次頁からの改訂後「効能又は効果」、「用法及び用量」、「使用上の注意」全文も併せてご参照下さい。

【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、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。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）
4. ビタバスタチン投与中の患者（「3. 相互作用」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）】

神経ベーチェット病の患者〔神経ベ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、肺移植、膵移植
 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. ベーチェット病（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にのみ投与すること。

【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、肺移植、膵移植の場合
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. ベーチェット病の場合
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
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。

⇨ 【内用液1mLはシクロスポリン100mg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、Cmax）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。
- (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) ベーチェット病、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。
- (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。〕
- (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)脾機能障害のある患者〔脾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。特に移植直後は頻回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ーンへの切り換えは、本剤とサンディミュー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・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。
- (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。 |
| ビタバスタチン(リパロ) | ビタバスタチンの血中濃度が上昇し、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、ビタバスタチンの血漿中の濃度が上昇(C _{max} 6.6倍、AUC4.6倍)する。 |

(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。 |
| 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。 |
| アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン 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 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。 |
| メトクロプラミド | | 胃腸運動が亢進し、胃内容物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ため、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。 |

| 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 | 高用量メチルプレドニゾ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 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。 |
| 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。既存のサンディム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、サンディム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、サンディムンカプセル・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)

ペーチェット病 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、肺移植、脾移植については、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

- 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、本剤による腎障害が拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。
- 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)
- 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)
- 神経ペーチェット病症状**：ペーチェット病患者において神経ペーチェット病症状(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。
(ペーチェット病患者での頻度：0.1%～5%未満)
- 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、带状疱疹等)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)
- 急性膵炎**：急性膵炎(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)
- 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。
- 溶血性貧血**(頻度不明)、血小板減少(0.1%～5%未満)：溶血性貧血、血小板減少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。
- 横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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。(頻度不明)
- リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)**：他の

〔下線部()改訂〕

免疫抑制剤（副腎皮質ホルモン剤を除く）と併用する場合、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 ^(*) | |
| 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 | 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、出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿） | 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 |

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

- (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

- (1)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。〕
- (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)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ので、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。〕
- (6)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。

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」

(⇨2005年1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)
4. ピタバスタチン投与中の患者(「3. 相互作用」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、肺移植、脾移植
 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、肺移植、脾移植の場合
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。
⇨ 【内用液1mLはシクロスポリン100mg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・投与量等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) ネオールから本剤への切り換えは、本剤とネオー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。 |
| ピタバスタチン（リパロ） | ピタバスタチンの血中濃度が上昇し、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、ピタバスタチンの血漿中の濃度が上昇（C _{max} 6.6倍、AUC4.6倍）する。 |

(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 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン 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 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。 |
| 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ため、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 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。 |

| 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

サンディムンカプセル・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)

ペーチェット病 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、肺移植、脾移植については、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、本剤による腎障害が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)、AI-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) 神経ペーチェット病症状：ペーチェット病患者において神経ペーチェット病症状(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。

(ペ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、带状疱疹等)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) 急性膵炎：急性膵炎(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) 溶血性貧血(頻度不明)、血小板減少(0.1%～5%未満)：溶血性貧血、血小板減少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。

9) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 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。(頻度不明)

10) 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 ^{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 | 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 |

〔下線部()改訂〕

| | 5%以上又は頻度不明 | 0.1%～5%未満 | 0.1%未満 |
|------|------------------------------|-------------------------|------------------|
| 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、出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿） | 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 |

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

- (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) 本剤とネオールを同時に用いることは避けること。〔ネオー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（カプセル剤のみ）：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[®]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。〕
- (6) 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。

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」

(⇨2005年1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）
4. ビタバスタチン投与中の患者（「3. 相互作用」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、肺移植、脾移植
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、肺移植、脾移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量3～5mg/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。
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4～6mg/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。

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。 |
| ビタバスタチン（リパロ） | ビタバスタチンの血中濃度が上昇し、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、ビタバスタチンの血漿中の濃度が上昇（Cmax6.6倍、AUC4.6倍）する。 |

(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(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 ガンシクロピル 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 キヌプリステン・ダルホ プリステン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン 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 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。 |
| 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------------------------|--|-----------------------------------|
| 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。 |
| 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 スピロノラクトン等 | 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)
⇒ 心移植、肺移植、膵移植については、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

[下線部()改訂]

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)溶血性貧血（頻度不明）血小板減少（0.1%～5%未満）：溶血性貧血、血小板減少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。
- 9)横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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。
(頻度不明)
- 10)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 [※] | |
| 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 | 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 | | ミオバシー、筋痛、筋脱力、関節痛 |
| 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） | 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 |

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

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：
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。〕
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。〕
- (3)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、精子運動能及び妊娠性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

【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

NOVARTIS DIRECT

☎ 0120-003-293

受付時間: 月~金 9:00~18:00