

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

免疫抑制剤
シクロスポリン製剤
シクロスポリンカプセル 10mg「BMD」
シクロスポリンカプセル 25mg「BMD」
シクロスポリンカプセル 50mg「BMD」
CICLOSPORIN Capsules

剤形	軟カプセル剤			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	シクロスポリンカプセル10mg「BMD」： 1カプセル中シクロスポリン（日局）10mg シクロスポリンカプセル25mg「BMD」： 1カプセル中シクロスポリン（日局）25mg シクロスポリンカプセル50mg「BMD」： 1カプセル中シクロスポリン（日局）50mg			
一般名	和名：シクロスポリン（JAN） 洋名：Ciclosporin（JAN、INN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	10mg	2011年 1月 14日	2012年 1月 16日	2011年 6月 24日
	25mg	2006年 3月 1日	2012年 1月 16日	2006年 7月 7日
	50mg	2006年 3月 1日	2012年 1月 16日	2006年 7月 7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社バイオメディクス			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	株式会社バイオメディクス 信頼性保証部 電話 (03)5244-9264 医療関係者向けホームページ https://biomedix.co.jp/medical/			

本 I F は2026年6月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

I F利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、P M D A の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を P M D A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	21
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	21
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	22
6. RMPの概要	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
II. 名称に関する項目	2	7. 相互作用	24
1. 販売名	2	8. 副作用	30
2. 一般名	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
3. 構造式又は示性式	2	10. 過量投与	33
4. 分子式及び分子量	2	11. 適用上の注意	33
5. 化学名（命名法）又は本質	2	12. その他の注意	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	IX. 非臨床試験に関する項目	34
III. 有効成分に関する項目	3	1. 薬理試験	34
1. 物理化学的性質	3	2. 毒性試験	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	X. 管理的事項に関する項目	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 規制区分	35
IV. 製剤に関する項目	4	2. 有効期間	35
1. 剤形	4	3. 包装状態での貯法	35
2. 製剤の組成	4	4. 取扱い上の注意	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	5. 患者向け資材	35
4. 力価	5	6. 同一成分・同効薬	35
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	7. 国際誕生年月日	35
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	36
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	36
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	36
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	36
10. 容器・包装	8	12. 投薬期間制限に関する情報	36
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	37
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	37
V. 治療に関する項目	10	XI. 文献	38
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	38
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	38
3. 用法及び用量	10	XII. 参考資料	39
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 主な外国での発売状況	39
5. 臨床成績	12	2. 海外における臨床支援情報	39
VI. 薬効薬理に関する項目	15	XIII. 備考	40
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	40
2. 薬理作用	15	2. その他の関連資料	40
VII. 薬物動態に関する項目	17		
1. 血中濃度の推移	17		
2. 薬物速度論的パラメータ	18		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	19		
4. 吸収	19		
5. 分布	19		
6. 代謝	19		
7. 排泄	20		
8. トランスポーターに関する情報	20		
9. 透析等による除去率	20		
10. 特定の背景を有する患者	20		
11. その他	20		

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	antithymocyte globulin	抗胸腺細胞免疫グロブリン
AUC	area under the blood concentration-time curve	血中薬物濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	area under the blood concentration-time curve from 0 to 24	血中薬物濃度－時間曲線下面積（0～24時間）
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C _{max}	maximum blood concentration	最高血中薬物濃度
C _{min}	minimum blood concentration	最低血中薬物濃度
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EAU	experimental autoimmune-uveitis	実験的自己免疫性ブドウ膜炎
GBM	glomerular basement membrane	糸球体基底膜
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HUS	hemolytic uremic syndrome	溶血性尿毒症症候群
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation	国際心肺移植学会
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NFAT	nuclear factor of activated T cell	転写調節因子
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PUVA	psoralen ultra violet A	—
T _{1/2}	terminal half life	消失半減期
T _{max}	time taken to reach maximum drug concentration	最高血中薬物濃度到達時間
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シクロスポリンカプセル「BMD」は、シクロスポリンを主成分とする免疫抑制剤である。

当初、シクロスポリンカプセル 25mg「FC」及びシクロスポリンカプセル 50mg「FC」として、富士カプセル株式会社が後発医薬品として開発し、腎移植、肝移植における拒絶反応の抑制、ベーチェット病及び尋常性乾癬を適応として 2006 年 3 月 1 日に承認を取得し、同年 7 月に発売を開始した。続いて、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症を効能・効果に追加する一部変更承認を取得した。また、2011 年 1 月 14 日にシクロスポリンカプセル 10mg「FC」の承認を取得し、2011 年 6 月に発売を開始した。

2012 年 1 月 16 日、富士カプセル株式会社より株式会社バイオメディクスに製造販売承認が承継され、販売名の屋号が「BMD」に変更された。以後、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植における拒絶反応の抑制、アトピー性皮膚炎、非感染性ぶどう膜炎、非重症の再生不良性貧血、細胞移植に伴う免疫反応の抑制の適応を取得している。

2. 製品の治療学的特性

- ・ 重大な副作用として、腎障害、肝障害、肝不全、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害、感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、BK ウイルス腎症、急性膵炎、血栓性微小血管障害、溶血性貧血、血小板減少、横紋筋融解症、悪性腫瘍、神経ベーチェット病症状、クリーゼが報告されている。

（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ・ 本剤はシクロスポリンを有効成分とする軟カプセル剤である。

（「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である

(2) 溶解性

アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：143℃（日局一般試験法：融点測定法）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ：－185 ～ －193°（乾燥物に換算したもの 0.1g、メタノール、20mL、100mm）

2．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	シクロスポリン カプセル 10mg「BMD」	シクロスポリン カプセル 25mg「BMD」	シクロスポリン カプセル 50mg「BMD」
性状	淡黄白色不透明の軟カプセルで、特異なおいがある。	黄白色不透明の軟カプセルで、特異なおいがある。	淡黄白色不透明の軟カプセルで、特異なおいがある。
内容物	微黄色～淡黄色澄明又はわずかに混濁した油状の液で粘性があり特異なおいがある。		
外形			
大きさ	長径：約 8mm	長径：約 12mm	長径：約 17mm
	短径：約 5mm	短径：約 6mm	短径：約 7mm
	重量：144mg	重量：337mg	重量：602mg

(3) 識別コード

販売名	シクロスポリン カプセル 10mg「BMD」	シクロスポリン カプセル 25mg「BMD」	シクロスポリン カプセル 50mg「BMD」
識別コード	BMD31	BMD32	BMD33
記載場所	PTP に記載	PTP に記載	PTP に記載

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	シクロスポリン カプセル 10mg「BMD」	シクロスポリン カプセル 25mg「BMD」	シクロスポリン カプセル 50mg「BMD」
有効成分	1 カプセル中シクロスポリン (日局) 10mg	1 カプセル中シクロスポリン (日局) 25mg	1 カプセル中シクロスポリン (日局) 50mg
添加剤	プロピレングリコール脂肪酸 エステル、ポリオキシシル 35 ヒ マシ油、無水エタノール、マ クロゴール 400、グリセリン 脂肪酸エステル、ポリオキシ エチレン硬化ヒマシ油 60、ト コフェロール カプセル本体：ゼラチン、コ ハク化ゼラチン、濃グリセリ ン、D-ソルビトール液、酸化 チタン、パラオキシ安息香酸 エチル、パラオキシ安息香酸 プロピル	プロピレングリコール脂肪酸 エステル、ポリオキシシル 35 ヒ マシ油、無水エタノール、マ クロゴール 400、グリセリン 脂肪酸エステル、ポリオキシ エチレン硬化ヒマシ油 60、オ レイン酸、トコフェロール カプセル本体：ゼラチン、コ ハク化ゼラチン、濃グリセリ ン、D-ソルビトール液、酸化 チタン、パラオキシ安息香酸 エチル、パラオキシ安息香酸 プロピル、黄色三二酸化鉄	プロピレングリコール脂肪酸 エステル、ポリオキシシル 35 ヒ マシ油、無水エタノール、マ クロゴール 400、グリセリン 脂肪酸エステル、ポリオキシ エチレン硬化ヒマシ油 60、オ レイン酸、トコフェロール カプセル本体：ゼラチン、コ ハク化ゼラチン、濃グリセリ ン、D-ソルビトール液、酸化 チタン、パラオキシ安息香酸 エチル、パラオキシ安息香酸 プロピル

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

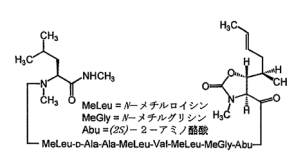
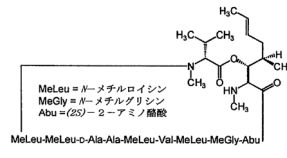
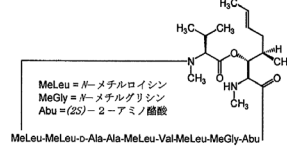
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

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

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) [加速試験]

1) シクロスポリンカプセル10mg「BMD」¹⁾

加速試験（40±1℃、75±5%RH、6ヵ月、PTP・アルミピロー包装）の結果、全試験項目において規格範囲内であり、通常の市場流通下において3年間安定である事が推測された。

試験項目	保存期間	結果
性状 確認試験 純度試験 質量偏差試験 崩壊試験 定量法	6ヵ月	適合

2) シクロスポリンカプセル25mg「BMD」²⁾

加速試験（40±1℃、75±5%RH、6ヵ月、PTP・アルミピロー包装）の結果、全試験項目において規格範囲内であり、通常の市場流通下において3年間安定である事が推測された。

試 験 項 目	保存期間	結果
性 状 確認試験 純度試験 質量偏差試験 崩壊試験 定 量 法	6ヵ月	適合

3) シクロスポリンカプセル50mg「BMD」³⁾

加速試験（40±1℃、75±5%RH、6ヵ月、PTP・アルミピロー包装）の結果、全試験項目において規格範囲内であり、通常の市場流通下において3年間安定である事が推測された。

試 験 項 目	保存期間	結果
性 状 確認試験 純度試験 質量偏差試験 崩壊試験 定 量 法	6ヵ月	適合

(2) [長期保存試験]

1) シクロスポリンカプセル10mg「BMD」¹⁾

長期保存試験（室温・なりゆき湿度、36ヵ月、最終包装品）の結果、全試験項目において規格範囲内であり、通常の市場流通下において3年間安定である事が推測された。

試 験 項 目	保存期間	結果
性 状 確認試験 純度試験 質量偏差試験 崩壊試験 定 量 法	36ヵ月	適合

2) シクロスポリンカプセル25mg「BMD」²⁾

長期保存試験（室温・なりゆき湿度、36ヵ月、最終包装品）の結果、全試験項目において規格範囲内であり、通常の市場流通下において3年間安定である事が推測された。

試 験 項 目	保存期間	結果
性 状 確認試験 純度試験 質量偏差試験 崩壊試験 定 量 法	36ヵ月	適合

3) シクロスポリンカプセル50mg「BMD」³⁾

長期保存試験（室温・なりゆき湿度、36ヵ月、最終包装品）の結果、全試験項目において規格範囲内であり、通常の市場流通下において3年間安定である事が推測された。

試験項目	保存期間	結果
性状 確認試験 純度試験 質量偏差試験 崩壊試験 定量法	36ヵ月	適合

(3) [一次包装における試験]^{4), 5), 6)}

本資料の情報に関する注意：下記試験は承認外の保存方法であり、安全性に関する検討は行っていない。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、可否を示すものではない。

シクロスポリンカプセル10mg「BMD」、25mg「BMD」、50mg「BMD」の一次包装状態における安定性試験（室温、なりゆき湿度、24ヵ月、PTP包装品（アルミビローなし））より、試験項目については規格範囲内であった。

試験項目	保存期間	結果
性状 崩壊試験 定量法	24ヵ月	適合

(4) [無包装状態における試験]^{7), 8), 9)}

本資料の情報に関する注意：下記試験は承認外の保存方法であり、安全性に関する検討は行っていない。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、可否を示すものではない。

シクロスポリンカプセル10mg「BMD」、25mg「BMD」、50mg「BMD」について、製剤を無包装状態で温度（40℃、気密瓶遮光）、湿度（25℃、75%RH、無包装（シャーレ開放）遮光）、光（室温D65光源、無包装（シャーレ開放））にて性状、崩壊試験及び定量法を試験した。

1) 温度に関する安定性

各製品ともに、測定結果より、温度（40℃）に対して、3ヵ月まで全試験項目で規格範囲内であった。

試験項目	保存期間	結果
性状 崩壊試験 定量法	3ヵ月	適合

2) 湿度に関する安定性

10mg製品について、測定結果より、性状は1ヵ月目においてわずかな変化がみられ、3ヵ月目では著しい変化がみられた。それ以外の試験項目については規格範囲内であった。

試験項目	開始時	1ヵ月	3ヵ月
性状（外観）	淡黄白色不透明楕円球状の軟カプセル剤	わずかな変形あり	著しい変形あり（非適合）
崩壊試験	適合	適合	適合
定量法（%）	100.8～103.3	98.7～101.1	100.6～101.7

25mg製品について、測定結果より、性状は1ヵ月目、3ヵ月目において著しい変化がみられた。それ以外の試験項目については規格範囲内であった。

試験項目	開始時	1ヵ月	3ヵ月
性状（外観）	黄白色不透明楕円球状の軟カプセル剤	著しい変形あり（非適合）	著しい変形あり（非適合）
崩壊試験	適合	適合	適合
定量法（％）	103.3～103.5	101.5～102.7	100.9～102.0

50mg製品について、測定結果より、性状は1ヵ月目、3ヵ月目において著しい変化がみられた。それ以外の試験項目については規格範囲内であった。

試験項目	開始時	1ヵ月	3ヵ月
性状（外観）	淡黄白色不透明長楕円形の軟カプセル剤	著しい変形あり（非適合）	著しい変形あり（非適合）
崩壊試験	適合	適合	適合
定量法（％）	102.6～103.8	101.2～102.3	101.5～101.8

3) 光に対する安定性

各製品ともに、累積照度60万Lux・hrまでに対して、全試験項目で規格範囲内であった。

試験項目	累積照度	結果
性状 崩壊試験 定量法	60万Lux・hr	適合

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出試験は実施していない。

本品は油状の液体を充填した軟カプセル剤で、カプセル剤皮の崩壊により速やかに内容物が分散する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈シクロスポリンカプセル 10mg 「BMD」〉

100 カプセル [10 カプセル×10 ; PTP]

〈シクロスポリンカプセル 25mg 「BMD」〉

100 カプセル [10 カプセル×10 ; PTP]

〈シクロスポリンカプセル 50mg 「BMD」〉

100 カプセル [10 カプセル×10 ; PTP]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート : アルミニウム箔、ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデンフィルム

ピロー包装 : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
- 骨髓移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
- 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、乾癬性関節炎
- 再生不良性貧血、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）
- 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）
- 細胞移植に伴う免疫反応の抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈再生不良性貧血〉

- 5.1 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。また、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。

〈ネフローゼ症候群〉

- 5.2 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。

〈全身型重症筋無力症〉

- 5.3 本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。

〈アトピー性皮膚炎〉

- 5.4 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈腎移植〉

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。

〈肝移植〉

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。

〈心移植、肺移植、脾移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量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。

〈小腸移植〉

通常、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。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、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。

〈骨髄移植〉

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。

〈ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎〉

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。

〈乾癬〉

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。

〈再生不良性貧血〉

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、患者の状態により適宜増減する。

〈ネフローゼ症候群〉

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。

〈全身型重症筋無力症〉

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する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/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が1日量5mg/kgを超えないこと。

〈細胞移植に伴う免疫反応の抑制〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。[8.1 参照]

7.1.1 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。

7.1.2 ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎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。

〈臓器移植〉

7.2 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。

〈再生不良性貧血〉

7.3 本剤の投与量及び投与期間について、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、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。

〈ネフローゼ症候群〉

7.4 本剤の効果は、通常、1～3 ヶ月であられるが、3 ヶ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。

7.5 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。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.6 投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8 週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1 回の治療期間は 12 週間以内を目安とする。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈心移植〉

① 外国臨床試験

ネオオラルとサンディミュン*の新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後 6 ヶ月までの成績では、国際心肺移植学会 (ISHLT) の重症度基準でグレード 3A 以上の拒絶反応発現率は、ネオオラル群 42.6% (80 例/188 例)、サンディミュン*群 41.7% (80 例/192 例) であった。また、生存率はネオオラル群 93.1% (175 例/188 例)、サンディミュン*群 92.7% (178 例/192 例) であった。移植後 6 ヶ月までに 7.1% (27 例/380 例) の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶 (12 例)、敗血症 (4 例)、悪性腫瘍 (2 例) であった¹⁰⁾。

② 外国臨床試験

心移植患者 139 例の 3 剤併用療法 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) による長期成績では、急性拒絶反応は 21 例に 25 回 (患者当たり 0.18 回) と従来の治療法 (シクロスポリン+ステロイド、患者当たり 0.84 回) に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1 年生存率は 92%、3 年生存率は 85%、5 年生存率は 78% であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた¹¹⁾。

〈肺移植〉

① 外国臨床試験

片肺移植患者 73 例及び両肺移植患者 58 例の計 131 例における 1 年生存率は、それぞれ 87% 及び 76%、2 年生存率はそれぞれ 87% 及び 73% であった。入院中に 8% (11 例/131 例) の患者が死亡したが、その原因は敗血症 (3 例)、心臓病 (3 例)、アスペルギルス感染 (2 例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群 (2 例)、気道合併症 (1 例) であった¹²⁾。

② 外国臨床試験

片肺又は両肺移植患者 44 例を ATG (抗胸腺細胞免疫グロブリン) 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロ

イド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%(5例/22例)、非ATG群で55%(12例/22例)とATG群で有意($p=0.03$)に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった¹³⁾。

〈膵移植〉

①外国臨床試験

膵腎同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%であった。また、移植膵の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害(46%)、敗血症(16%)、悪性腫瘍(13%)であった¹⁴⁾。

②外国臨床試験

膵腎同時移植患者50例をATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植膵に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%(9例/25例)、非ATG群76%(19例/25例)とATG群で有意($p<0.01$)に少なかった¹⁵⁾。

〈小腸移植〉

・外国臨床試験

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の抑制効果に関して報告されている^{16), 17)}。

〈ベーチェット病〉

・国内臨床試験

新規投与例(16例)での検討では、改善率(「改善」以上)は81.3%(13例/16例)であった¹⁸⁾。

〈乾癬〉

・国内臨床試験

新規投与例(16例)の全例で皮疹の改善効果が認められた。サンディミュン*からの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持された^{19), 20)}。

〈再生不良性貧血、赤芽球癆〉

①国内臨床試験

重症再生不良性貧血、赤芽球癆患者への新規投与の5例では、再生不良性貧血の1例で「Minimal response」、赤芽球癆の1例で輸血状況に著明改善がみられた。サンディミュン*からの切り換え例(19例)では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持された²¹⁾。

②国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

中等症以上のATG未治療の再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、ATG、シクロスポリン及びエルトロンボパグの3剤を併用した結果、奏効率は70.0%(7例/10例)であった。なお、奏効率は寛解(輸血非依存かつ血球数の改善)が得られた患者の割合と定義した²²⁾。

③国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

中等症以上かつ血小板数 $30,000/\mu\text{L}$ 未満のATG治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、シクロスポリン投与中の患者の75.0%(6例/8例)に投与開始26週時に血液学的反応率の改善が認められた。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善[血小板数が $\geq 20,000/\mu\text{L}$ 増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が $\geq 1.5\text{g/dL}$ 増加(投与前値が 9g/dL 未満の場合)又は赤血球輸血量の減少、好中球数が $\geq 100\%$ (投与前値が $500/\mu\text{L}$ 未満の場合)又は $\geq 500/\mu\text{L}$ 増加のうち、1つ以上該当]を認めた患者の割合と定義した²³⁾。

〈ネフローゼ症候群〉

・国内臨床試験

新規投与例では、頻回再発型患者で改善率（「改善」以上）が 69.2%（9 例/13 例）、ステロイド抵抗性患者で改善率が 75.0%（9 例/12 例）であった。サンディミュン*からの切り換え例では、頻回再発型患者の 18 例、ステロイド抵抗性患者の 13 例のいずれの症例でも効果が維持された²⁴⁾。

〈アトピー性皮膚炎〉

・国内第Ⅲ相試験

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、シクロスポリン 3mg/kg/日（2～5mg/kg/日）を 1 日 2 回に分けて 8 週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差（シクロスポリン群－プラセボ群、以下同様）の平均値（95%信頼区間）は－30.3%（－41.1%～－19.6%）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p<0.001$ 、対応のない t 検定）。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値（95%信頼区間）は－21.8%（－32.8%～－10.9%）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p<0.001$ 、対応のない t 検定）。以上より、シクロスポリン群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された²⁵⁾。

評価項目 投与群	例数	ベースライン 平均値±S.D.	ベースラインからの 変化率 平均値±S.E.	変化率の群間差		
				平均値	95%信頼区間	p値
重症度スコア						
シクロスポリン群	44	54.0±16.30	－63.0±3.43	－30.3	(－41.1～－19.6)	<0.001
プラセボ群	45	51.1±16.13	－32.6±4.18			
罹病範囲スコア						
シクロスポリン群	44	74.2±14.60	－41.4±4.08	－21.8	(－32.8～－10.9)	<0.001
プラセボ群	45	69.0±12.75	－19.5±3.71			

重症度スコア：4項目の臨床所見（紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化）を8ヵ所の身体部分ごとに4段階（0-3）で点数化（最大値96）

罹病範囲スコア：8ヵ所の身体部分（全身に対する比率）ごとに4段階（0、1/3、2/3、3/3）で点数化（最大値100）

*サンディミュン内用液、サンディミュンカプセルは販売中止

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

カルシニューリンインヒビター（タクロリムス）

その他の免疫抑制薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

・作用機序

本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。

本剤はT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) マイトジェン刺激によるリンパ球増殖抑制作用

本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する（マウス脾細胞 *in vitro*）。

2) インターロイキン-2等のサイトカイン産生抑制作用

本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro*、*ex vivo*）。

3) ヘルパーT細胞に対する選択的抑制作用

本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている（ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*）。

4) 移植モデルへの作用

本剤は動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髄（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）、膵（イヌ）、小腸（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療（ラット）効果を示す。

5) 実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）への作用

本剤は網膜可溶性抗原（S抗原）によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）の発症及び免疫反応を抑制することが示されている（ラット）。

6) 乾癬患者皮膚移植ヌードマウスへの作用

乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。

7) 再生不良性貧血改善作用

再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の *in vitro* におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。

8) 抗GBM腎炎モデルへの作用

本剤は抗糸球体基底膜（GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、尿中NAG活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させる。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。

9) アトピー性皮膚炎モデルへの作用

本剤をアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Nga マウス）に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較すると本剤投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

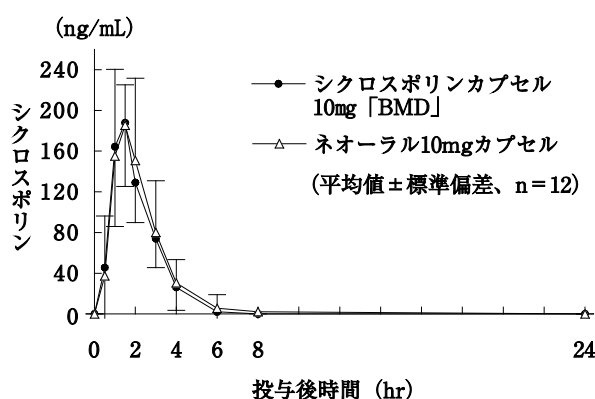
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発 第 1124004 号 平成 18 年 11 月 24 日）に従った。

① シクロスポリンカプセル 10mg 「BMD」²⁶⁾

シクロスポリンカプセル 10mg 「BMD」とネオーラル 10mg カプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ 5 カプセル（シクロスポリンとして 50mg）を健康成人男子に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.8)～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
シクロスポリンカプセル10mg「BMD」	412.8±99.2	203.9±49.9	1.3±0.3	1.0±0.3
ネオーラル10mgカプセル	458.4±209.6	206.7±58.6	1.3±0.4	1.1±0.7

(平均値±標準偏差、n=12)



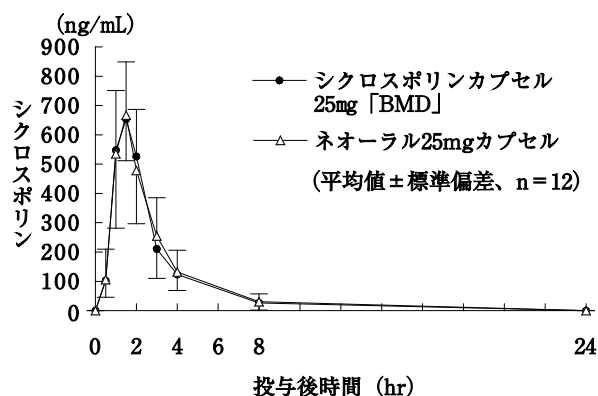
全血中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

② シクロスポリンカプセル 25mg 「BMD」²⁷⁾

シクロスポリンカプセル 25mg 「BMD」とネオーラル 25mg カプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ 4 カプセル（シクロスポリンとして 100mg）を健康成人男子に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.8)～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
シクロスポリンカプセル25mg「BMD」	1830.9±633.5	687.8±164.5	1.4±0.3	1.3±0.5
ネオーラル25mgカプセル	1900.9±763.2	717.5±180.8	1.4±0.3	1.3±0.4

(平均値±標準偏差、n=12)



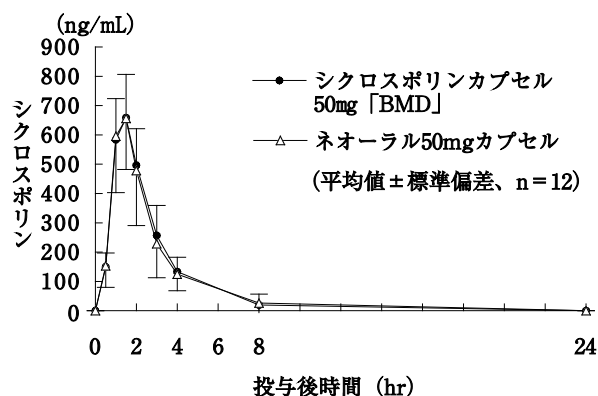
全血中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

③シクロスポリンカプセル 50mg 「BMD」²⁸⁾

シクロスポリンカプセル 50mg 「BMD」とネオーラル 50mg カプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ2カプセル (シクロスポリンとして100mg) を健康成人男子に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.8)～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
シクロスポリンカプセル50mg「BMD」	1852.2±537.0	691.5±167.7	1.5±0.3	1.3±0.4
ネオーラル50mgカプセル	1862.0±653.1	710.1±165.4	1.4±0.4	1.3±0.4

(平均値±標準偏差、n=12)



全血中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

本剤はサンディミュン*と比較して食事による影響を受けにくいとの報告がある²⁹⁾。

グレープフルーツジュースと服用した場合、血中濃度が上昇するとの報告がある (「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)。

*サンディミュン内用液、サンディミュンカプセルは販売中止

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス³⁰⁾

3.1mL/min/ (個体) で、LDL 値の低下や肝機能低下時、あるいは高齢者ではクリアランスは低下する。

(5) 分布容積³⁰⁾

骨髄移植患者で平均 800L (60kg 体重当たり)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ³⁰⁾ : 平均 34% (20~50%)

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考: 動物データ)

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

母乳中へ移行するとの報告がある。

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性³⁰⁾

全血中では 50~60% が赤血球に存在し、約 20% が血漿中、5~20% が白血球に分布する。

(6) 血漿蛋白結合率³⁰⁾

骨髄移植患者で 90% 以上

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった^{31), 32), 33)} (外国人のデータ)。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

チトクローム P450 3A (CYP3A4)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合³⁰⁾

10~27% が初回通過効果を受ける。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に胆汁を介して、糞中へ排泄される。

(2) 排泄率

- ・90%以上が胆汁中に排泄される³⁰⁾。
- ・腎機能が保たれている患者に³H-シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6%で、未変化体としては投与量の0.1%であった(96時間値)³⁴⁾(外国人のデータ)。

8. トランスポーターに関する情報

P糖蛋白を阻害する。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- 1.2 アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。[9.7.1 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、ペマフィブラートを投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.3 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者 [9.2、9.3、10.2 参照]
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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すること。[7.1 参照]
 - 8.2 腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST、ALT、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1、11.1.2、11.1.7 参照]
 - 8.3 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[11.1.4 参照]
 - 8.4 他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるので、十分注意すること。[10.2、11.1.11 参照]
 - 8.5 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。
 - 8.6 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。[11.1.3 参照]
 - 8.7 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
- #### 〈ベーチェット病〉
- 8.8 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。[9.1.7、11.1.12 参照]
- #### 〈ネフローゼ症候群〉
- 8.9 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。
- #### 〈アトピー性皮膚炎〉
- 8.10 リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。
 - 8.11 活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脾機能障害のある患者

脾機能が悪化するおそれがある。

9.1.2 高血圧症の患者

血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 PUVA 療法を含む紫外線療法中の患者

[10.2 参照]

9.1.6 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。

9.1.7 神経ベーチェット病の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[8.8 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能が悪化するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている^{35～38)}。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある³⁹⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない。[1.2 参照]

なお、他の適応疾患については、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。

9.7.3 小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意すること。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（サンディミュン内用液及びカプセル*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％）、ALP 上昇（7％前後）の発現が成人（多毛：2～3％、ALP 上昇：1％前後）に比べ高かった。

*サンディミュン内用液、サンディミュンカプセルは販売中止

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

10. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクローム P450 3A4（CYP3A4）で代謝される。また、本剤は P 糖蛋白の基質であるため、P 糖蛋白阻害剤又は誘導剤により、本剤の血中濃度が変化する可能性がある。したがって、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。本剤は CYP3A4、P 糖蛋白及び有機アニオントランスポーター（OATP）の阻害作用を有するため、これらの基質となる併用薬の血中濃度が上昇するおそれがある。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン、 乾燥弱毒生風疹ワクチン、経 口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等) [2.4 参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種す ると発症するおそれがあるので併 用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種す ると増殖し、病原性をあらわす可 能性がある。
タクロリムス（外用剤を除く） (プログラフ、グラセプター) [2.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇することが ある。また、腎障害等の副作用が あらわれやすくなるので併用しな いこと。	本剤の代謝が阻害されること及び 副作用が相互に増強されると考え られる。
ピタバスタチン (リバロ) ロスバスタチン (クレストール) [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇 (ピタバスタチン：C _{max} 6.6 倍、 AUC 4.6 倍、ロスバスタチン： C _{max} 10.6 倍 AUC 7.1 倍) し、副作 用の発現頻度が増加するおそれ がある。また、横紋筋融解症等の重 篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿 中の濃度が上昇する。
ボセンタン (トラクリア) [2.2 参照]	ボセンタンの血中濃度が急激に上 昇したとの報告があり、副作用が 発現するおそれがある。また、本 剤の血中濃度が約 50%低下したと の報告がある。	本剤が、ボセンタンの CYP3A4 によ る代謝を阻害すること及び輸送蛋 白質を阻害し肝細胞への取り込み を阻害することにより、ボセンタ ンの血中濃度が上昇すると考えら れる。また、ボセンタンは CYP3A4 を誘導するため、本剤の代謝が促 進され、血中濃度が低下すると考 えられる。
アリスキレン (ラジレス) [2.2 参照]	アリスキレンの血中濃度が上昇す るおそれがある。空腹時の併用投 与によりアリスキレンの C _{max} が約 2.5 倍、AUC が約 5 倍に上昇した。	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 されることが考えられる。
ペマフィブラート (パルモディア) [2.2 参照]	ペマフィブラートの血中濃度が上 昇したとの報告がある。	本剤の OATP 及び CYP3A 阻害によ り、ペマフィブラートの血中濃度 が上昇すると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 療法を含む紫外線療法 [9.1.5 参照]	PUVA 療法を含む紫外線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 抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）製剤等 [8.4 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	共に免疫抑制作用を有するため。
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 フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	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ことが考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセンインドメタシン等	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ことが考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されることが考えられる。

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 エリスロマイシン等 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 リトナビル等 コビスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ スチリペントール	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と考えられる。
カルベジロール		カルベジロールの P 糖蛋白阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
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 ヒドロキシクロロキン メトロニダゾール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	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 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 モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されと考えられる。
オクトレオチド ランレオチド パシレオチド 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。
デルビナフィン		機序は不明である。

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。
レテルモビル		レテルモビルの CYP3A 阻害により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤の OATP 阻害によりレテルモビルの血中濃度が上昇する可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
コルヒチン [2.3、9.2、9.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤の P 糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン チカグレロル レンパチニブ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
リファキシミン	リファキシミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白、CYP3A4、OATP 阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある。
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P 糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。
グレカプレビル・ピブレンタスビル	これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の OATP、P 糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害により、これらの薬剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レパグリニドの CYP3A4 による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。

カスポファンギン	カスポファンギンの AUC が増加したとの報告がある。また、併用により一過性の AST 及び ALT の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによって考えられる。
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 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。
	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。
アンブリセンタン	本剤との併用によりアンブリセンタンの血中濃度が上昇し AUC が約 2 倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
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 エプレレノン カリウム製剤 ACE 阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン サクビトリルバルサルタン	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。
ブロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。

シロリムス	シロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、シロリムスの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素の競合により、シロリムスの代謝が阻害されと考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されと考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
サクビトリルバルサルタン	サクビトリルの活性代謝物 (Sacubitrilat) 又はバルサルタンの曝露量が増加し、サクビトリルバルサルタンの副作用が増強するおそれがある。	本剤の OATP 阻害により Sacubitrilat 又はバルサルタンの血中濃度が上昇すると考えられる。
レムデシビル	レムデシビル及び中間代謝物 (GS-704277) の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の OATP 阻害によりレムデシビル及び中間代謝物 (GS-704277) の血中濃度が上昇すると考えられる。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
アメナメビル	アメナメビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
外用活性型ビタミン D ₃ 製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミン D ₃ による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告 ⁴⁰⁾ 及び高値を示したとの報告 ⁴¹⁾ がある。	機序は不明である。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 腎障害（5%以上）

腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。BUN 上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。また、器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）があらわれることがある。移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤〔10.1、10.2 参照〕との併用により起こりやすい。なお、腎移植後にクレアチニン、BUN の上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。〔8.2 参照〕

11.1.2 肝障害・肝不全（1%～5%未満）

肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST、ALT、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔8.2 参照〕

11.1.3 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害（1%未満）

全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRI による画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。〔8.6 参照〕

11.1.4 感染症（1%～5%未満）

細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹等）を併発することがある。アトピー性皮膚炎患者で黄色ブドウ球菌による皮膚感染を併発した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがある。〔8.3 参照〕

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 BK ウイルス腎症（頻度不明）

11.1.7 急性膵炎（1%未満）

初期症状として上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔8.2 参照〕

11.1.8 血栓性微小血管障害

溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（1%未満）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

11.1.9 溶血性貧血、血小板減少（各 1%未満）

11.1.10 横紋筋融解症（1%未満）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.11 悪性腫瘍（1%未満）

他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）の発現の可能性が高まることがある。〔8.4 参照〕

〈ベーチェット病〉

11.1.12 神経ベーチェット病症状（1%～5%未満）

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。[8.8 参照]

〈全身型重症筋無力症〉

11.1.13 クリーゼ（頻度不明）

使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
過 敏 症	—	—	発疹	—
循 環 器	—	血圧上昇	—	—
血 液	—	—	貧血、白血球減少	—
消 化 器	—	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	—
皮 膚	多毛	—	脱毛、ざ瘡	—
精神神経系	—	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	片頭痛
代 謝 異 常	—	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留	—
感 覚 器	—	—	耳鳴、難聴	視力障害
筋 骨 格 系	—	—	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	下肢痛
そ の 他	—	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症

ネオオラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル*・注射液に関する使用成績調査を含む。

*サンディミュン内用液、サンディミュンカプセルは販売中止

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

13.2 処置

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 長期にわたり PUVA 療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎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ので患者の皮膚の状態に注意すること。

15.1.3 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。

15.1.4 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。骨髓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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットで、精細管障害を示す組織像 (40mg/kg、経口投与)、精子運動能の低下 (20mg/kg、経口投与)、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下 (1mg/kg、皮下投与) が認められたとの報告がある。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：シクロスポリンカプセル 10mg 「BMD」

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

シクロスポリンカプセル 25mg 「BMD」

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

シクロスポリンカプセル 50mg 「BMD」

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：シクロスポリン（日局） 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

吸湿によりカプセルが軟化することがあるので、服用直前まで PTP 包装のまま保存すること。

(解説)

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：ネオーラル 10mg カプセル／25mg カプセル／50mg カプセル（ノバルティスファーマ）

7. 国際誕生年月日

1993 年 2 月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 シクロスポリンカプセル 10mg「FC」	2011年1月14日	22300AMX00104000	2012年1月16日	2011年6月24日
製造販売承認承継・販売名変更 シクロスポリンカプセル 10mg「BMD」				2012年1月16日
旧販売名 シクロスポリンカプセル 25mg「FC」	2006年3月1日	21800AMZ10135000	2012年1月16日	2006年7月7日
製造販売承認承継・販売名変更 シクロスポリンカプセル 25mg「BMD」				2012年1月16日
旧販売名 シクロスポリンカプセル 50mg「FC」	2006年3月1日	21800AMZ10136000	2012年1月16日	2006年7月7日
製造販売承認承継・販売名変更 シクロスポリンカプセル 50mg「BMD」				2012年1月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

- ・2007年9月14日 シクロスポリンカプセル 25mg/50mg「BMD」
「ネフローゼ症候群」追加
- ・2009年8月6日 シクロスポリンカプセル 25mg/50mg「BMD」
「全身型重症筋無力症」追加
- ・2012年3月22日 シクロスポリンカプセル 10mg/25mg/50mg「BMD」
「心移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制」追加
- ・2013年1月29日 シクロスポリンカプセル 10mg/25mg/50mg「BMD」
「小腸移植における拒絶反応の抑制」、「アトピー性皮膚炎」追加
- ・2014年2月3日 シクロスポリンカプセル 10mg/25mg/50mg「BMD」
「非感染性ぶどう膜炎」追加
- ・2018年2月7日 シクロスポリンカプセル 10mg/25mg/50mg「BMD」
「(非重症の)再生不良性貧血」追加
- ・2022年2月9日 シクロスポリンカプセル 10mg/25mg/50mg「BMD」
「細胞移植に伴う免疫反応の抑制」追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
シクロスポリンカプセル 10mg「BMD」	3999004M3080	3999004M3080	120438404	622043804
シクロスポリンカプセル 25mg「BMD」	3999004M4087	3999004M4087	117433506	621743306
シクロスポリンカプセル 50mg「BMD」	3999004M5083	3999004M5083	117434206	621743406

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験（10mg 製剤）
- 2) 社内資料：安定性試験（25mg 製剤）
- 3) 社内資料：安定性試験（50mg 製剤）
- 4) 社内資料：安定性試験（一時包装）（10mg 製剤）
- 5) 社内資料：安定性試験（一時包装）（25mg 製剤）
- 6) 社内資料：安定性試験（一時包装）（50mg 製剤）
- 7) 社内資料：安定性試験（無包装状態）（10mg 製剤）
- 8) 社内資料：安定性試験（無包装状態）（25mg 製剤）
- 9) 社内資料：安定性試験（無包装状態）（50mg 製剤）
- 10) Eisen, H.J. et al. : Transplantation. 1999; 68 (5) : 663-671 (PMID: 10507486)
- 11) Olivari, M.T. et al. : Circulation. 1990; 82 (5 Suppl.) : IV 276-280 (PMID: 2225416)
- 12) Cooper, J.D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994; 107 (2) : 460-471 (PMID: 8302065)
- 13) Palmer, S.M. et al. : Chest. 1999; 116 (1) : 127-133 (PMID: 10424515)
- 14) Odorico, J.S. et al. : Clin. Transpl. 1997; 157-166 (PMID: 9919400)
- 15) Cantarovich, D. et al. : Kidney Int. 1998; 54 (4) : 1351-1356 (PMID: 9767555)
- 16) Grant, D. et al. : Lancet. 1990; 335 (8683) : 181-184 (PMID: 1967664)
- 17) Jan, D. et al. : J. Pediatr. Surg. 1999; 34 (5) : 841-844 (PMID: 10359192)
- 18) Fujino, Y. et al. : Jpn. J. Ophthalmol. 1999; 43 (4) : 318-326 (PMID: 10482480)
- 19) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科. 1998; 60 (6) : 832-841
- 20) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科. 1998; 60 (6) : 842-848
- 21) 溝口秀昭ほか：Biotherapy. 1998; 12 (11) : 1459-1472
- 22) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1202 試験）（ネオオーラル：2017 年 8 月 25 日 効能効果追加一変承認、審査報告書）
- 23) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1201 試験）（ネオオーラル：2017 年 8 月 25 日 効能効果追加一変承認、審査報告書）
- 24) 小山哲夫ほか：腎と透析. 1998; 45 (6) : 823-836
- 25) ネオオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会：臨床皮膚科. 2009; 63 (1) : 73-82
- 26) 社内資料：生物学的同等性試験（10mg 製剤）
- 27) 社内資料：生物学的同等性試験（25mg 製剤）
- 28) 社内資料：生物学的同等性試験（50mg 製剤）
- 29) Mueller, E.A. et al. : Pharm. Res. 1994; 11 (1) : 151-155 (PMID: 8140046)
- 30) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016, C-2046-C-2053
- 31) Kronbach, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1988; 43 (6) : 630-635 (PMID: 3378384)
- 32) Combalbert, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 1989; 17 (2) : 197-207 (PMID: 2565211)
- 33) Wood, A.J. et al. : Transplant. Proc. 1983; 15 (4) (Suppl.1/2) : 2409-2412
- 34) Beveridge, T. : Cyclosporin A; Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A. 1982; 35-44
- 35) Baxi, L.V. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169 (1) : 33-34 (PMID: 8333472)
- 36) Burrows, D.A. et al. : Obstet. Gynecol. 1988; 72 (3 Pt 2) : 459-461 (PMID: 3043294)
- 37) Lowenstein B.R. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1988; 158 (3 Pt 1) : 589-590 (PMID: 3279787)
- 38) Flechner, S.M. et al. : Am. J. Kidney Dis. 1985; 5 (1) : 60-63 (PMID: 3155592)
- 39) Coscia, L.A. et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014; 28 (8) : 1174-1187 (PMID: 25175414)
- 40) エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用（201583 試験）（レボレード：2017 年 8 月 25 日 効能追加一変承認、申請資料概要 2.5.3.3.）
- 41) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1201 試験）（レボレード：2017 年 8 月 25 日 効能追加一変承認、申請資料概要 2.5.3.2.）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

- ①崩壊懸濁試験：シクロスポリンカプセル 10mg「BMD」、25mg「BMD」、50mg「BMD」について、それぞれ以下の試験を実施した。ディスペンサー内にシクロスポリンカプセル 10mg「BMD」を 1 カプセル入れ、55℃の温湯 20mL を吸い取り、5 分間放置した後、ディスペンサーを 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。崩壊しない場合は、更に 5 分放置後、同様の操作を行ったところ、10 分以内に崩壊・懸濁した。
- ②通過性試験：シクロスポリンカプセル 10mg「BMD」、25mg「BMD」、50mg「BMD」について、それぞれ以下の試験を実施した。崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、8Fr.の経管チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。懸濁液を注入した後に水 20mL を同じディスペンサーで吸い取り、注入して経管チューブを洗い、残存する薬剤の有無を確認したところ、8Fr.チューブを通過した。ディスペンサーにカプセル皮膜が残った。

崩壊懸濁試験 (水：約55℃)		最小通過サイズ	通過性
5分	10分	8Fr.	8Fr.チューブを通過した。
×	○		

○：完全崩壊、またはディスペンサーに吸い取り可能

×：投与困難な崩壊状況

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元

株式会社 ビオメディクス

東京都港区港南2-15-2