

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

シクロスポリンカプセル 10mg「日医工」

シクロスポリンカプセル 25mg「日医工」

シクロスポリンカプセル 50mg「日医工」

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 | カプセル 10mg：1カプセル中シクロスポリン 10mg 含有 カプセル 25mg：1カプセル中シクロスポリン 25mg 含有 カプセル 50mg：1カプセル中シクロスポリン 50mg 含有 | | | |
| 一般名 | 和名：シクロスポリン 洋名：Ciclosporin | | | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日 | | 製造販売承認 | 薬価基準収載 | 販売開始 |
| | カプセル 10mg | 2013年2月15日 | 2013年6月21日 | 2006年7月7日 |
| | カプセル 25mg | 2013年2月15日 | 2013年6月21日 | 2005年7月8日 |
| カプセル 50mg | 2013年2月15日 | 2013年6月21日 | 2005年7月8日 | |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：日医工株式会社 | | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | | | |
| 問い合わせ窓口 | 日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/ | | | |

本IFは2022年2月改訂（第1版，効能変更，用法及び用量変更）の添付文書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。

医薬品インタビューフォーム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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://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IF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IF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て、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDA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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDA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

IF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。IF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・表現には薬機法の広告規則や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、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IF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、IFを活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 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 25 |
| 1. 開発の経緯..... | 1 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ... | 25 |
| 2. 製品の治療学的特性..... | 1 | 2. 薬理作用..... | 25 |
| 3. 製品の製剤学的特性..... | 1 | VII. 薬物動態に関する項目 | 27 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性..... | 2 | 1. 血中濃度の推移..... | 27 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... | 2 | 2. 薬物速度論的パラメータ..... | 29 |
| 6. RMP の概要..... | 2 | 3. 母集団（ポピュレーション）解析..... | 29 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | 4. 吸収..... | 30 |
| 1. 販売名..... | 3 | 5. 分布..... | 30 |
| 2. 一般名..... | 3 | 6. 代謝..... | 30 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 3 | 7. 排泄..... | 30 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 3 | 8. トランスポーターに関する情報..... | 30 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質..... | 3 | 9. 透析等による除去率..... | 30 |
| 6. 慣用名，別名，略号，記号番号..... | 3 | 10. 特定の背景を有する患者..... | 30 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 11. その他..... | 30 |
| 1. 物理化学的性質..... | 4 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 31 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 4 | 1. 警告内容とその理由..... | 31 |
| 3. 有効成分の確認試験法，定量法..... | 4 | 2. 禁忌内容とその理由..... | 31 |
| IV. 製剤に関する項目 | 5 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由...31 | |
| 1. 剤形..... | 5 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由...31 | |
| 2. 製剤の組成..... | 5 | 5. 重要な基本的注意とその理由..... | 31 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量..... | 5 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... | 33 |
| 4. 力価..... | 5 | 7. 相互作用..... | 35 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物..... | 5 | 8. 副作用..... | 41 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性..... | 6 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 43 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性..... | 11 | 10. 過量投与..... | 43 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... | 11 | 11. 適用上の注意..... | 43 |
| 9. 溶出性..... | 12 | 12. その他の注意..... | 44 |
| 10. 容器・包装..... | 18 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 45 |
| 11. 別途提供される資材類..... | 18 | 1. 薬理試験..... | 45 |
| 12. その他..... | 18 | 2. 毒性試験..... | 45 |
| V. 治療に関する項目 | 19 | X. 管理的事項に関する項目 | 46 |
| 1. 効能又は効果..... | 19 | 1. 規制区分..... | 46 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意..... | 19 | 2. 有効期間..... | 46 |
| 3. 用法及び用量..... | 19 | 3. 包装状態での貯法..... | 46 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意..... | 21 | 4. 取扱い上の注意点..... | 46 |
| 5. 臨床成績..... | 22 | 5. 患者向け資材..... | 46 |

略 語 表

| | | |
|---------------|--|-----------|
| 6. | 同一成分・同効薬..... | 46 |
| 7. | 国際誕生年月日 | 46 |
| 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..... | 46 |
| 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..... | 47 |
| 10. | 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその 内容..... | 52 |
| 11. | 再審査期間 | 52 |
| 12. | 投薬期間制限に関する情報..... | 52 |
| 13. | 各種コード | 52 |
| 14. | 保険給付上の注意 | 52 |
| X I. | 文献 | 53 |
| 1. | 引用文献 | 53 |
| 2. | その他の参考文献..... | 54 |
| X II. | 参考資料 | 55 |
| 1. | 主な外国での発売状況..... | 55 |
| 2. | 海外における臨床支援情報 | 56 |
| X III. | 備考 | 57 |
| 1. | 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報..... | 57 |
| 2. | その他の関連資料..... | 59 |

| 略語 | 略語内容 |
|--------------------|------------------------------------|
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー |
| ISHLT | 国際心肺移植学会 |
| ATG | 抗胸腺細胞免疫グロブリン |
| NFAT | nuclear factor of activated T cell |
| EAU | 実験的自己免疫性ブドウ膜炎 |
| GBM | 糸球体基底膜 |
| NAG | N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ |
| Tmax | 最高血漿中濃度到達時間 |
| Cmax | 最高血漿中濃度 |
| AUC _{0-t} | 投与後 0 から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| t _{1/2} | 消失半減期 |
| S.D. | Standard Deviation (標準偏差) |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、シクロスポリンを有効成分とする免疫抑制剤である。

シクロスポリン製剤の「シクポラールカプセル 10」、「シクポラールカプセル 25」及び「シクポラールカプセル 50」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、「シクポラールカプセル 25」及び「シクポラールカプセル 50」は 2005 年 2 月 23 日に承認を取得し、2005 年 7 月 8 日に販売を開始した。「シクポラールカプセル 10」は 2005 年 12 月 26 日に承認を取得し、2006 年 7 月 7 日に販売を開始した。(医薬発第 481 号(平成 11 年 4 月 8 日)に基づき承認申請)

医療事故防止のため、2013 年 2 月 15 日に販売名を「シクポラールカプセル 10」から「シクロスポリンカプセル 10mg「日医工」」、「シクポラールカプセル 25」から「シクロスポリンカプセル 25mg「日医工」」及び「シクポラールカプセル 50」から「シクロスポリンカプセル 50mg「日医工」」に変更の承認を得て、2013 年 6 月 21 日から販売した。

各製剤の適応追加の経緯は以下の通りである。

| 適応追加年月日 | 適応追加製剤 | 適応追加内容 |
|------------------|-----------------------------------|--|
| 2006 年 10 月 11 日 | シクポラールカプセル 25, 50 | 再生不良性貧血 (重症), 赤芽球瘍 |
| 2007 年 2 月 23 日 | シクポラールカプセル 10, 25, 50 | 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) |
| 2009 年 8 月 21 日 | シクポラールカプセル 10, 25, 50 | 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) |
| 2011 年 9 月 9 日 | シクポラールカプセル 10, 25, 50 | 心移植, 肺移植, 膵移植における拒絶反応の抑制 |
| 2013 年 1 月 18 日 | シクポラールカプセル 10, 25, 50 | ・小腸移植における拒絶反応の抑制 ・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) |
| 2013 年 6 月 17 日 | シクポラールカプセル 10, 25, 50 | 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) |
| 2017 年 11 月 29 日 | シクロスポリンカプセル 10mg, 25mg, 50mg「日医工」 | 再生不良性貧血 |
| 2022 年 2 月 25 日 | シクロスポリンカプセル 10mg, 25mg, 50mg「日医工」 | 細胞移植に伴う免疫反応の抑制 |

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、シクロスポリンを有効成分とする免疫抑制剤である。
- (2) 重大な副作用として、＜効能共通＞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樞神経系障害、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、＜ベーチェット病＞神経ベーチェット病症状、＜全身型重症筋無力症＞クラーゼが報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) PTP シートの表面にポリ塩化ビニルフィルムを採用しており、カプセル剤の確認が可能である。

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材, 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 作成されている資材 | 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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シクロスポリンカプセル 10mg「日医工」

シクロスポリンカプセル 25mg「日医工」

シクロスポリンカプセル 50mg「日医工」

(2) 洋名

Ciclosporin Capsules

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

シクロスポリン (JAN)

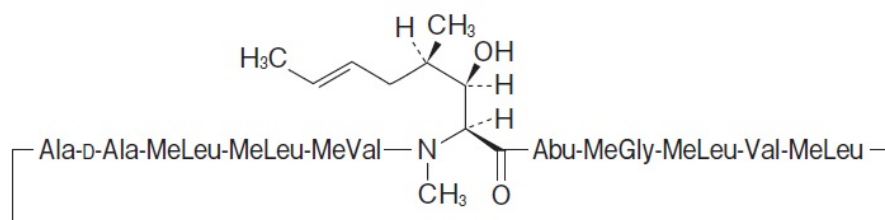
(2) 洋名 (命名法)

Ciclosporin (JAN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



Abu = (2S)-2-アミノ酪酸
MeGly = N-メチルグリシン
MeLeu = N-メチルロイシン
MeVal = N-メチルバリン

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

分子量 : 1202.61

5. 化学名 (命名法) 又は本質

cyclo[-[(2S,3R,4R,6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-oct-6-enyl]-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl] (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名 : サイクロスポリン A

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）に極めて溶解やすく，ジエチルエーテルに溶解やすく，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

該当資料なし

(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

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-185 \sim -193^\circ$ (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

(1) 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により試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はシクロスポリン標準品のスペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：水，アセトニトリル，*tert*-ブチルメチルエーテル，リン酸混液



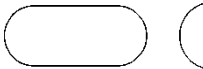
IV. 製剤に関する項目

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「日医工」 | シクロスポリンカプセル 25mg「日医工」 | シクロスポリンカプセル 50mg「日医工」 |
|-------|---|--|---|
| 剤形・性状 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがある。 内容物：無色～微黄色澄明の油状の液で、粘性があり、特異なおいがある。 | | |
| 外形 |  |  |  |
| 包装コード | ㊟109 | ㊟448 | ㊟449 |

(3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(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「日医工」 | シクロスポリンカプセル 25mg「日医工」 | シクロスポリンカプセル 50mg「日医工」 |
|------------------|---|--------------------------|--------------------------|
| 有効成分 (1カプセル中) | シクロスポリン 10mg | シクロスポリン 25mg | シクロスポリン 50mg |
| 添加物 | プロピレングリコール脂肪酸エステル，その他3成分 カプセル本体：ゼラチン，濃グリセリン，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，トコフェロール酢酸エステル，酸化チタン | | |

(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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

◇シクロスポリンカプセル 10mg「日医工」 加速試験 (40℃, 75%RH) [最終包装形態 (PTP 包装)]

| 測定項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|---|--|---|---------------------------------------|
| | | 開始時 | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 6ヵ月 |
| 性状 <※1> | CIC10C-1 CIC10C-2 CIC10C-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 (薄層クロマトグラフィー) | CIC10C-1 CIC10C-2 CIC10C-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 (HPLC) <※2> | CIC10C-1 CIC10C-2 CIC10C-3 | 適合 | — | — | 適合 |
| 崩壊試験 (分) <20分以内> | CIC10C-1 CIC10C-2 CIC10C-3 | 9~12 9~12 9~12 | 10~13 10~14 9~14 | 11~16 11~15 13~16 | 12~16 14~16 13~16 |
| 含量(%) ^{※3} <95.0~105.0%> | CIC10C-1 CIC10C-2 CIC10C-3 | 100.5~101.4 100.6~102.4 100.4~101.6 | 98.8~102.8 100.7~101.0 100.8~102.5 | 100.4~100.7 98.9~100.8 99.9~101.6 | 97.4~99.2 98.8~100.6 97.6~101.0 |

※1：白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがある。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で、粘性があり、特異なおいがある。

※2：RRT 約 0.3；0.7%以下，RRT 約 0.6；0.7%以下，シクロスポリン以外のピーク合計面積；1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

◇シクロスポリンカプセル 25mg「日医工」 加速試験 (40℃, 75%RH) [最終包装形態 (PTP 包装)]

| 測定項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | | 開始時 | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 6ヵ月 |
| 性状 <※1> | CIC25C-1 CIC25C-2 CIC25C-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 (薄層クロマトグラフィー) | CIC25C-1 CIC25C-2 CIC25C-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 (HPLC) <※2> | CIC25C-1 CIC25C-2 CIC25C-3 | 適合 | — | — | 適合 |
| 崩壊試験 (分) <20分以内> | CIC25C-1 CIC25C-2 CIC25C-3 | 8~13 8~12 9~12 | 9~12 9~11 8~11 | 8~11 8~11 9~11 | 8~13 10~13 8~13 |
| 含量(%) ^{※3} <95.0~105.0%> | CIC25C-1 CIC25C-2 CIC25C-3 | 97.6~98.5 97.8~98.2 98.3~98.5 | 97.4~97.6 97.2~97.8 97.2~97.4 | 96.9~98.3 96.6~98.6 97.3~98.5 | 96.1~97.4 96.9~98.1 97.3~98.0 |

※1：白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがある。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で、粘性があり、特異なおいがある。

※2：RRT 約 0.3；0.7%以下，RRT 約 0.6；0.7%以下，シクロスポリン以外のピーク合計面積；1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

◇シクロスポリンカプセル 50mg「日医工」 加速試験 (40℃, 75%RH) [最終包装形態 (PTP 包装)]

| 測定項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | |
|--------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | | 開始時 | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 6ヵ月 |
| 性状 <※1> | CIC50C-1 CIC50C-2 CIC50C-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 (薄層クロマトグラフィー) | CIC50C-1 CIC50C-2 CIC50C-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 (HPLC) <※2> | CIC50C-1 CIC50C-2 CIC50C-3 | 適合 | — | — | 適合 |
| 崩壊試験 (分) <20分以内> | CIC50C-1 CIC50C-2 CIC50C-3 | 8~11 8~11 8~11 | 8~11 9~11 8~11 | 9~11 9~11 9~11 | 9~12 8~11 9~12 |
| 含量(%)*3 <95.0~105.0%> | CIC50C-1 CIC50C-2 CIC50C-3 | 98.5~99.5 99.0~99.3 99.1~99.9 | 98.7~98.9 98.3~98.5 98.6~98.8 | 97.4~98.5 99.3~99.5 97.9~99.7 | 97.7~98.0 97.7~98.4 97.8~98.2 |

※1：白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがある。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で、粘性があり、特異なおいがある。

※2：RRT 約 0.3；0.7%以下，RRT 約 0.6；0.7%以下，シクロスポリン以外のピーク合計面積；1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

(2) 無包装状態の安定性

試験実施期間：2019/4/4～2019/7/22

◇シクロスポリンカプセル 10mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|--|-----------|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 2週 | 1ヵ月 | 2ヵ月 | 3ヵ月 |
| 性状 n=10 <白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがある。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがある。> | HU1601 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | HU1601 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性 (分秒) n=6 <20分以内に崩壊する> | HU1601 | 11'00"～11'35" | 10'28"～11'22" | 10'33"～11'11" | 10'29"～10'59" | 9'51"～11'27" |
| 含量 (%) *2 n=3 <95.0~105.0%> | HU1601 | 96.7~97.1 | 97.5~99.6 | 97.4~99.5 | 98.7~99.1 | 97.6~99.1 |

※1：RRT0.3の類縁物質：0.7%以下，RRT0.6の類縁物質：0.7%以下，総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇シクロスポリンカプセル 10mg「日医工」 無包装 25°C・75%RH [遮光, 開放]

| 試験項目 ＜規格＞ | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|--|-----------|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 2 週 | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 性状 n=10 ＜白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがある。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがある。＞ | HU1601 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | HU1601 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性 (分秒) n=6 ＜20 分以内に崩壊する＞ | HU1601 | 11'00"～11'35" | 9'17"～9'52" | 7'54"～9'37" | 8'35"～9'09" | 7'15"～8'32" |
| 含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | HU1601 | 96.7～97.1 | 95.8～97.5 | 96.2～97.7 | 97.6～98.4 | 98.0～99.0 |

※1：RRT0.3 の類縁物質：0.7%以下，RRT0.6 の類縁物質：0.7%以下，総類縁物質：1.5 %以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇シクロスポリンカプセル 10mg「日医工」 無包装 室温, 曝光 [D65 光源 (約 1600Lx), ガラスシャーレをラップで覆う]

| 試験項目 ＜規格＞ | ロット 番号 | 総曝光量 | | | |
|--|-----------|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 30 万 Lx・hr | 60 万 Lx・hr | 120 万 Lx・hr |
| 性状 n=10 ＜白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがある。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがある。＞ | HU1601 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤がごくわずかに濃くなり、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤がわずかに濃くなり、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | HU1601 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性 (分秒) n=6 ＜20 分以内に崩壊する＞ | HU1601 | 11'00"～11'35" | 11'13"～12'44" | 12'44"～13'26" | 10'22"～12'02" |
| 含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | HU1601 | 96.7～97.1 | 98.0～98.7 | 96.1～97.7 | 96.8～97.5 |

※1：RRT0.3 の類縁物質：0.7%以下，RRT0.6 の類縁物質：0.7%以下，総類縁物質：1.5 %以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2019/4/4～2019/7/22

◇シクロスポリンカプセル 25mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|--|-----------|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 2 週 | 1 カ月 | 2 カ月 | 3 カ月 |
| 性状 n=10 <白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがある。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがある。> | EU1601 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | EU1601 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性 (分秒) n=6 <20 分以内に崩壊する> | EU1601 | 9'09"～10'30" | 7'27"～7'51" | 9'30"～11'52" | 8'12"～9'24" | 10'29"～11'24" |
| 含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%> | EU1601 | 98.9～101.5 | 98.2～98.8 | 98.3～99.7 | 99.5～100.7 | 98.6～99.3 |

※1：RRT0.3の類縁物質：0.7%以下，RRT0.6の類縁物質：0.7%以下，総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇シクロスポリンカプセル 25mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|--|-----------|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 2 週 | 1 カ月 | 2 カ月 | 3 カ月 |
| 性状 n=10 <白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがある。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがある。> | EU1601 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | EU1601 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性 (分秒) n=6 <20 分以内に崩壊する> | EU1601 | 9'09"～10'30" | 7'03"～9'14" | 6'56"～10'32" | 7'20"～8'44" | 8'37"～9'43" |
| 含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%> | EU1601 | 98.9～101.5 | 99.7～100.0 | 97.8～98.7 | 98.8～100.2 | 99.4～99.6 |

※1：RRT0.3の類縁物質：0.7%以下，RRT0.6の類縁物質：0.7%以下，総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇シクロスポリンカプセル 25mg「日医工」 無包装 室温, 曝光 [D65 光源 (約 1600Lx),
ガラスシャーレをラップで覆う]

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 総曝光量 | | | |
|--|-----------|--|--|--|---|
| | | 開始時 | 30 万 Lx・hr | 60 万 Lx・hr | 120 万 Lx・hr |
| 性状 n=10 <白色～淡黄白色の光 沢のある軟カプセル剤 で, 特異なおいがある。 内容物は無色～微 黄色澄明の油状の液で 粘性があり, 特異にお いがある。> | EU1601 | 白色～淡黄白色の光 沢のある軟カプセル 剤で, 特異なおい があった。内容物は無 色～微黄色澄明の油 状の液で粘性があり, 特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光 沢のある軟カプセル 剤で, 特異なおい があった。内容物は無 色～微黄色澄明の油 状の液で粘性があり, 特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光 沢のある軟カプセル 剤がごくわずかに濃 くなり, 特異におい があった。内容物は無 色～微黄色澄明の油 状の液で粘性があり, 特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光 沢のある軟カプセル 剤がわずかに濃くな り, 特異なおいがあ った。内容物は無色～ 微黄色澄明の油状の 液で粘性があり, 特異 なおいがあった。 |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | EU1601 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性(分'秒") n=6 <20 分以内に崩壊する> | EU1601 | 9'09"~10'30" | 9'33"~9'43" | 8'15"~10'23" | 6'32"~9'08" |
| 含量 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | EU1601 | 98.9~101.5 | 100.1~100.6 | 100.0~100.1 | 99.6~100.3 |

※1: RRT0.3 の類縁物質: 0.7%以下, RRT0.6 の類縁物質: 0.7%以下, 総類縁物質: 1.5 %以下

※2: 表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間: 2019/4/4~2019/7/22

◇シクロスポリンカプセル 50mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|--|-----------|--|--|--|--|--|
| | | 開始時 | 2 週 | 1 カ月 | 2 カ月 | 3 カ月 |
| 性状 n=10 <白色～淡黄白色の光 沢のある軟カプセル剤 で, 特異なおいがある。 内容物は無色～微黄色 澄明の油状の液で粘 性があり, 特異におい がある。> | HU1801 | 白色～淡黄白色の光 沢のある軟カプセル 剤で, 特異なおい があった。内容物は無 色～微黄色澄明の油 状の液で粘性があり, 特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光 沢のある軟カプセル 剤で, 特異なおい があった。内容物は無 色～微黄色澄明の油 状の液で粘性があり, 特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光 沢のある軟カプセル 剤で, 特異なおい があった。内容物は無 色～微黄色澄明の油 状の液で粘性があり, 特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光 沢のある軟カプセル 剤で, 特異なおい があった。内容物は無 色～微黄色澄明の油 状の液で粘性があり, 特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光 沢のある軟カプセル 剤で, 特異なおい があった。内容物は無 色～微黄色澄明の油 状の液で粘性があり, 特異なおいがあった。 |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | HU1801 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性(分'秒")n=6 <20 分以内に崩壊する> | HU1801 | 8'00"~9'22" | 6'55"~9'12" | 10'38"~11'29" | 8'18"~9'23" | 7'50"~9'41" |
| 含量 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%> | HU1801 | 102.9~103.7 | 101.6~102.2 | 102.0~102.3 | 101.4~101.7 | 100.7~102.1 |

※1: RRT0.3 の類縁物質: 0.7%以下, RRT0.6 の類縁物質: 0.7%以下, 総類縁物質: 1.5 %以下

※2: 表示量に対する含有率 (%)

◇シクロスポリンカプセル 50mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

| 試験項目 ＜規格＞ | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|--|-----------|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 2 週 | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 性状 n=10 ＜白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがある。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがある。＞ | HU1801 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | HU1801 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性 (分 ¹ 秒 ²) n=6 ＜20 分以内に崩壊する＞ | HU1801 | 8'00"～9'22" | 7'21"～8'40" | 9'48"～10'51" | 7'54"～8'16" | 7'53"～8'45" |
| 含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | HU1801 | 102.9～103.7 | 103.1～104.1 | 102.2～102.9 | 101.2～101.8 | 100.7～102.1 |

※1：RRT0.3 の類縁物質：0.7%以下，RRT0.6 の類縁物質：0.7%以下，総類縁物質：1.5 %以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇シクロスポリンカプセル 50mg「日医工」 無包装 室温, 曝光 [D65 光源 (約 1600Lx), ガラスシャーレをラップで覆う]

| 試験項目 ＜規格＞ | ロット 番号 | 総曝光量 | | | |
|--|-----------|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 30 万 Lx・hr | 60 万 Lx・hr | 120 万 Lx・hr |
| 性状 n=10 ＜白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがある。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがある。＞ | HU1801 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤がごくわずかに濃くなり、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 | 白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤がわずかに濃くなり、特異なおいがあった。内容物は無色～微黄色澄明の油状の液で粘性があり、特異なおいがあった。 |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | HU1801 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 崩壊性 (分 ¹ 秒 ²) n=6 ＜20 分以内に崩壊する＞ | HU1801 | 8'00"～9'22" | 8'19"～9'07" | 7'49"～8'11" | 8'45"～10'07" |
| 含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | HU1801 | 102.9～103.7 | 101.1～101.4 | 101.4～102.2 | 100.6～102.0 |

※1：RRT0.3 の類縁物質：0.7%以下，RRT0.6 の類縁物質：0.7%以下，総類縁物質：1.5 %以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

該当しない

(2) 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)

該当しない

9. 溶出性

(1) 溶出試験²⁾

<シクロスポリンカプセル 10mg「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

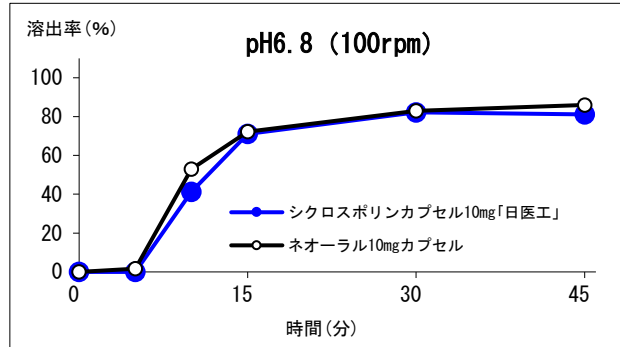
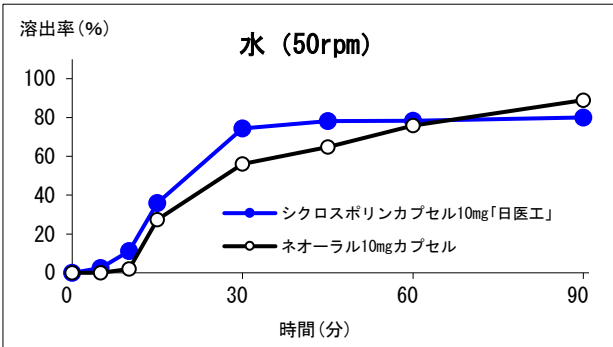
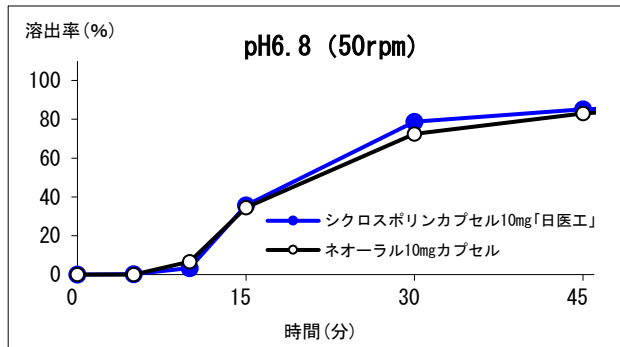
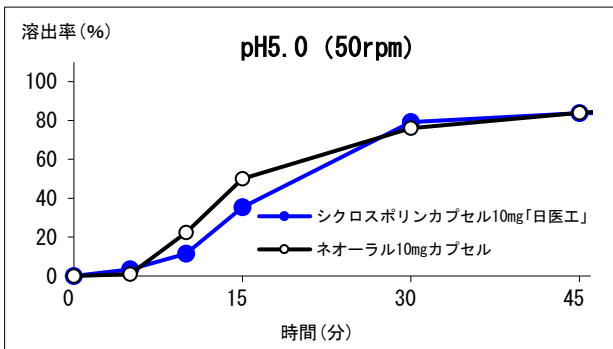
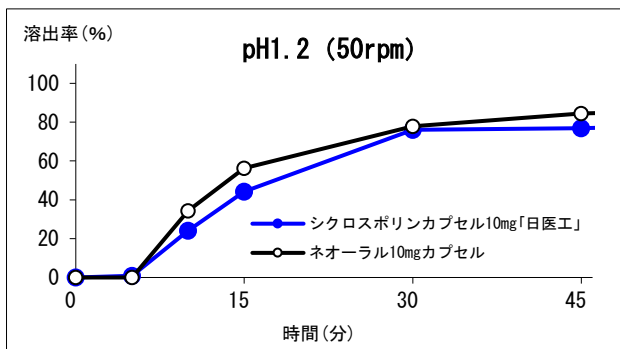
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH6.8)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲内であった。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲内であった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲内であった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲内であった。
- ・ pH6.8 (100rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲内であった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ネオーラル 10mg カプセル）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



<シクロスポリンカプセル 25mg「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成13年5月31日
医薬審発第786号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

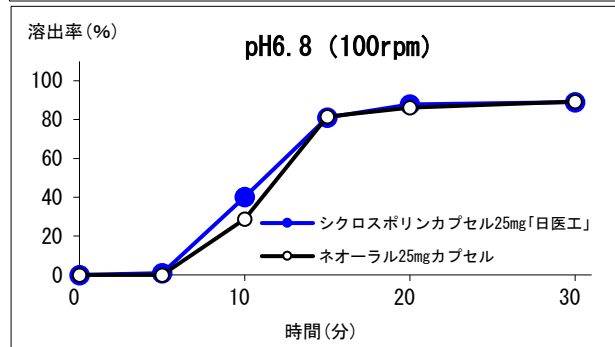
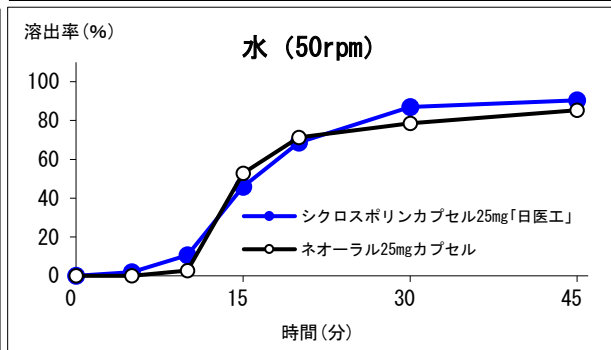
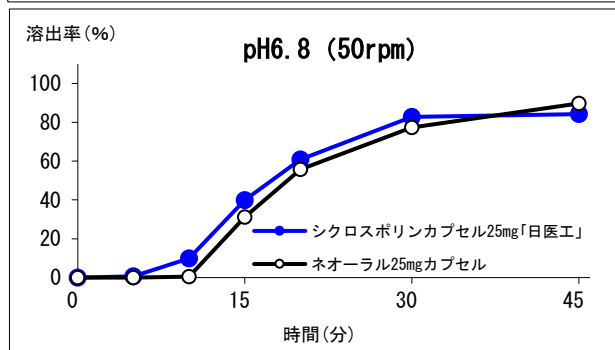
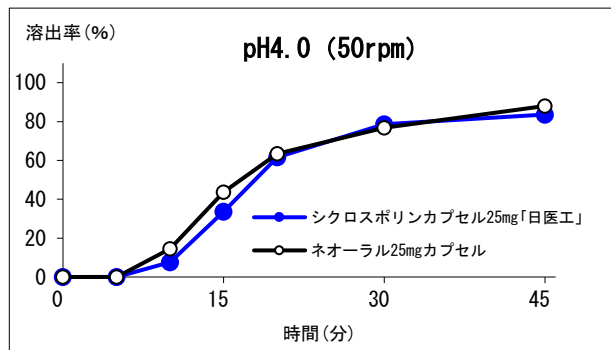
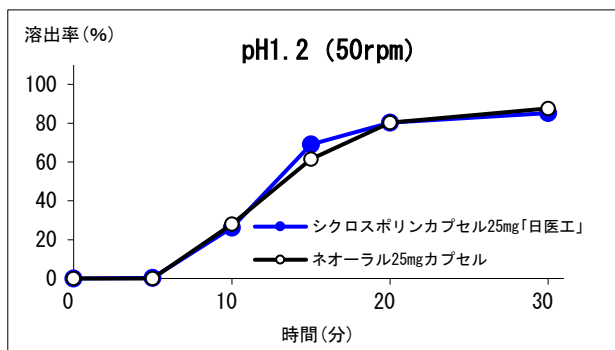
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水）, 100rpm（pH6.8）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH4.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（100rpm）では、本品と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差が 10 分以内であり、溶出ラグ時間以降 15 分以内に標準製剤及び本品は平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ネオーラル 25mg カプセル）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



<シクロスポリンカプセル 50mg「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成13年5月31日
医薬審発第786号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

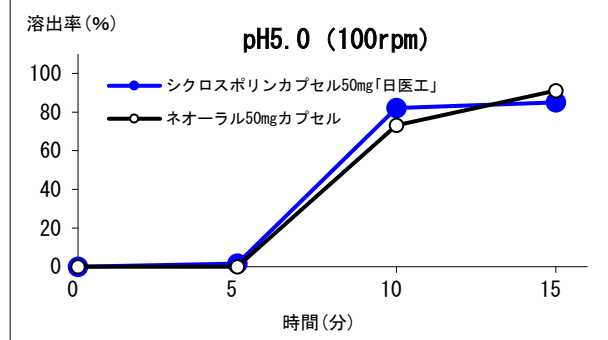
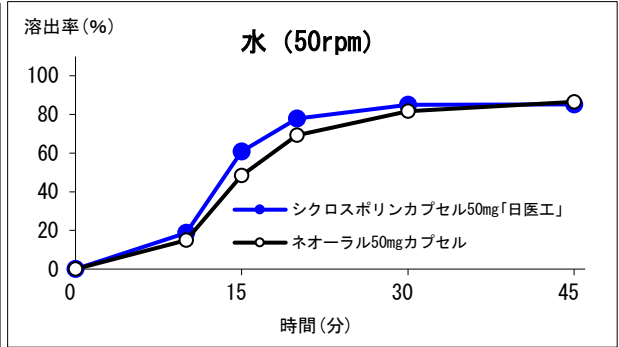
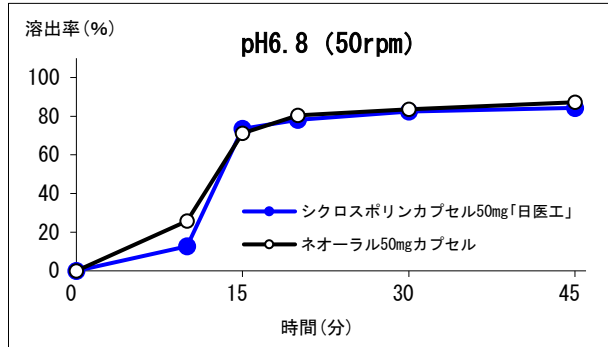
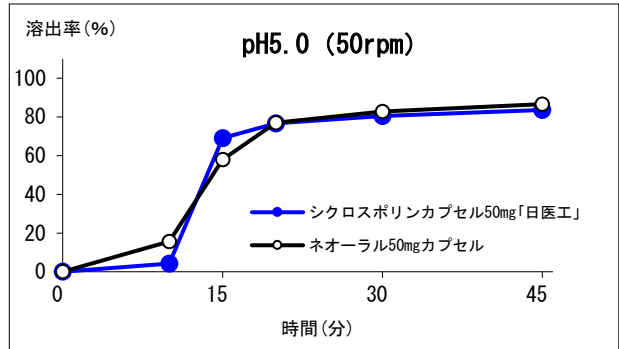
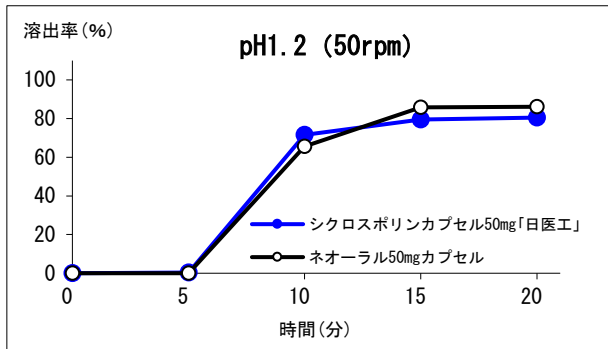
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水）, 100rpm（pH5.0）

[判定]

- ・pH1.2（50rpm）では、本品と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差が10分以内であり、溶出ラグ時間以降15分において本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・pH5.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・pH5.0（100rpm）では、本品と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差が10分以内であり、溶出ラグ時間以降15分以内に標準製剤及び本品は平均85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ネオーラル 50mg カプセル）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



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

| 販売名 | PTP 包装 |
|-----------------------|-----------------------|
| シクロスポリンカプセル 10mg「日医工」 | 100 カプセル (10 カプセル×10) |
| シクロスポリンカプセル 25mg「日医工」 | 100 カプセル (10 カプセル×10) |
| シクロスポリンカプセル 50mg「日医工」 | 100 カプセル (10 カプセル×10) |

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔

アルミニウム・ポリエチレン・ポリエチレンテレフタレートラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

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，関節症性乾癬
- 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

再生医療等製品「サクラシー」(製造販売元: ひろさき LI 株式会社) の細胞移植において, 免疫反応抑制のため必要に応じてシクロスポリン及びシクロホスファミドを併用することが適当と判断され, その使用方法に基づき承認された。

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 サンディミュン（内用液又はカプセル）から本剤に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。[1.3, 16.1.1, 16.1.2 参照]

7.2 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。
[8.1 参照]

7.2.1 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。

7.2.2 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>

7.3 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>

7.4 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>

7.5 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。

7.6 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>

7.7 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> (外国人データ)

外国臨床試験

①ネオオー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ヵ月までの成績では、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、ネオオーラル群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、生存率はネオオーラル群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ヵ月までに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。³⁾

②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。⁴⁾

<肺移植> (外国人データ)

外国臨床試験

①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。⁵⁾

②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。⁶⁾

<膵移植> (外国人データ)

外国臨床試験

①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。⁷⁾

②腎臓同時移植患者 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 年までの移植臓に対する急性拒絶反応は両群ともなく, 移植臓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。⁸⁾

<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。^{9), 10)}

<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。¹¹⁾

<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。^{12), 13)}

<再生不良性貧血, 赤芽球癆>

国内臨床試験

①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。¹⁴⁾

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

②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。¹⁵⁾

③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。¹⁶⁾

<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。¹⁷⁾

<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、ネオオーラル 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 (ネオオーラル群-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, ネオオーラル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。¹⁸⁾

| 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 | | | | | | |
| ネオオーラル群 | 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 | | | | | | |
| ネオオーラル群 | 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）

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

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

免疫抑制剤（タクロリムス等）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

シクロスポリン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。シクロスポリンは主にヘルパー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。^{19), 20)}

シクロスポリンは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。^{21), 22)}

(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

シクロスポリン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*）。¹⁹⁾

2) インターロイキン-2等のサイトカイン産生抑制作用

シクロスポリンは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*）。²³⁾

3) ヘルパーT細胞に対する選択的抑制作用

シクロスポリンは主として、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*）。²⁰⁾

4) 移植モデルへの作用

シクロスポリンは動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髄（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）、脾（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。^{24) ~32)}

5) 実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）への作用

シクロスポリンは網膜可溶性抗原（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）。³³⁾

6) 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、シクロスポリンはこの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。³⁴⁾

7) 抗GBM腎炎モデルへの作用

シクロスポリンは抗糸球体基底膜（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。³⁵⁾

8) アトピー性皮膚炎モデルへの作用

シクロスポリン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シクロスポリン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。³⁶⁾

(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

1) 血中濃度

移植後腎機能の安定した 18 例の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量のネオーラル又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時(1日2回12時間毎)、全血中シクロスポリン濃度を測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった。³⁷⁾ [1.3, 7.1, 8.2, 8.3 参照]

| パラメータ | ネオーラル | サンディミュン | 変化率※(%) |
|--|-------------|------------|---------|
| AUC _{0-12hr} /Dose (ng・hr/mL/mg) | 34.4±11.14 | 29.4±14.19 | 17 |
| Cmax/Dose (ng/mL/mg) | 11±2.944 | 8.61±4.701 | 27.8 |
| Cmin/Dose (ng/mL/mg) | 0.749±0.427 | 0.701±0.42 | 6.8 |
| Tmax (hr) | 1.1±0.2 | 1.6±1.57 | -31.3 |

(平均値±S.D.)

※変化率=100×(ネオーラルーサンディミュン) / サンディミュン

2) 生物学的同等性試験³⁸⁾

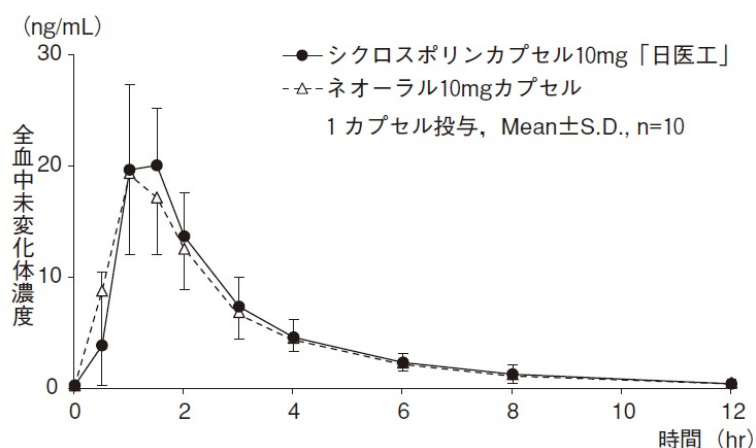
シクロスポリンカプセル 10mg 「日医工」

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成13年5月31日医薬審発第786号)

シクロスポリンカプセル 10mg 「日医工」及びネオーラル 10mg カプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル(シクロスポリンとして10mg)健康成人男性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(0.80)~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 ₀₋₁₂ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
| シクロスポリンカプセル 10mg 「日医工」 | 52.4±14.7 | 22.6±4.5 | 1.30±0.26 | 2.27±0.83 |
| ネオーラル 10mg カプセル | 52.1±13.7 | 22.0±4.4 | 1.20±0.42 | 2.49±0.95 |

(1カプセル投与, Mean±S.D., n=10)



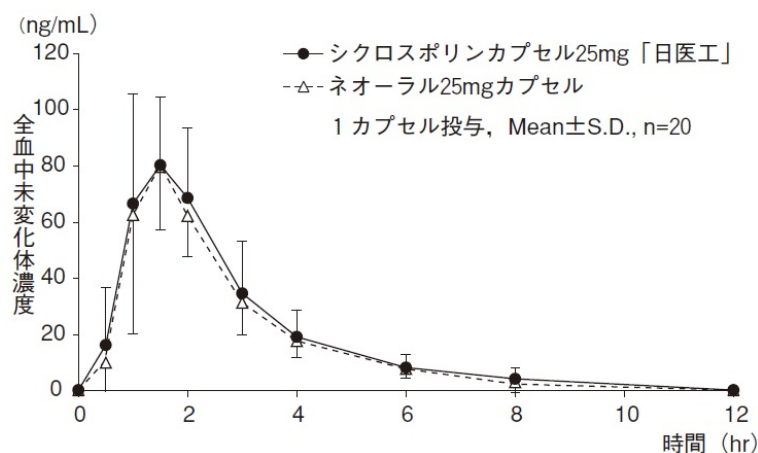
シクロスポリンカプセル 25mg 「日医工」

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成13年5月31日 医薬審発第786号）

シクロスポリンカプセル 25mg 「日医工」及びネオオーラル 25mg カプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル（シクロスポリンとして 25mg）健康成人男性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 (0.80) ~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 ₀₋₁₂ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
| シクロスポリンカプセル 25mg 「日医工」 | 223.1±71.9 | 94.7±20.8 | 1.43±0.44 | 1.89±0.60 |
| ネオオーラル 25mg カプセル | 203.2±59.3 | 87.4±22.4 | 1.50±0.49 | 1.72±0.51 |

(1カプセル投与, Mean±S.D., n=20)



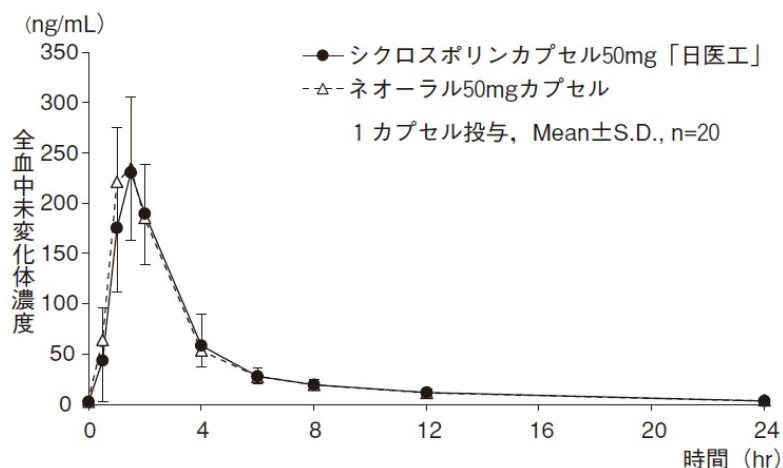
シクロスポリンカプセル 50mg 「日医工」

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成13年5月31日 医薬審発第786号）

シクロスポリンカプセル 50mg 「日医工」及びネオオーラル 50mg カプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル（シクロスポリンとして 50mg）健康成人男性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 (0.80) ~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 「日医工」 | 746.8±166.2 | 254.5±59.9 | 1.55±0.39 | 4.74±1.29 |
| ネオオーラル 50mg カプセル | 768.7±167.7 | 275.0±67.9 | 1.43±0.41 | 5.21±1.97 |

(1カプセル投与, Mean±S.D., n=20)



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

(「VII. 7. 相互作用」の項参照)

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

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

ネオーラルはサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある。^{39), 40)}

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

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「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

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

シクロスポリンは主としてチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、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 (外国人のデータ)。^{41) ~43)}

7. 排泄

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。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) (外国人のデータ)。⁴⁴⁾

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

サンディミュンに吸収不良を示す20例の腎移植患者で、ネオーラルの投与により dose normalized した Cmax および AUC₀₋₁₂ (投与後12時間までのAUC) の平均値は各々サンディミュンに比べ約1.9倍および2.7倍に増加した。⁴⁵⁾ (吸収不良例: dose normalized AUC_{1-5hr} が 10ng・hr/mL/mg 以下) [1.3, 7.1, 8.2, 8.3 参照]

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]
- 1.3 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。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ため、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。[7.1, 8.2, 16.1.1, 16.1.2 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、アスナプレビル、バニプレビル、グラゾプレビル、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」の項参照）

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」の項参照）

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ため、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。[7.2 参照]
- 8.2 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（内用液又はカプセル）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原則として行わないこと。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。[1.3, 16.1.1, 16.1.2 参照]

続き

- 8.3** 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おり、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、本剤とサンディミュンを同時に用いることは避けること。[16.1.1, 16.1.2 参照]
- 8.4** 腎・肝・膵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]
- 8.5** 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[11.1.4 参照]
- 8.6** 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ため、十分注意すること。[10.2, 11.1.11 参照]
- 8.7** 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。
- 8.8** 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]
- 8.9** 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>**
- 8.10** 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>**
- 8.11** 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>**
- 8.12** 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。
- 8.13** 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 神経ペ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。[8.10 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^{46)~49)}。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。⁵⁰⁾

(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。

(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、また、CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害作用を有するため、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。

(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, 乾燥弱毒生風しんワクチン, 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) [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: Cmax6.6 倍, AUC4.6 倍, ロスバスタチ ン: Cmax10.6 倍, AUC7.1 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 Cmax が約 2.5 倍, AUC が 約 5 倍に上昇した。 | 本剤の P 糖蛋白阻害によりア リスキレンの P 糖蛋白を介し た排出が抑制されると考えら れる。 |

続き

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 |
|--|----------------------------|---|
| アスナプレビル (スンベプラ) [2.2 参照] | アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。 | 本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。 |
| バニプレビル (バニヘップ) グラゾプレビル (グラジナ) [2.2 参照] | これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 | |
| 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。 | 本剤の有機アニオントランスポーター及び 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 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。 | 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と考えられる。 |
| メルファラン注射剤 | | 機序は不明である。 |

続き

| 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 |
| 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。 |
| | 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 コビシ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 ブロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル 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ると考えられる。 |
| メトクロプラミド | | |
| アセタゾラミド カルベジロール 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。 |

続き

| 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 |
| 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 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ると考えられる。 |
| 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。 |
| テルビナフィン | | 機序は不明である。 |
| エトラビリン | 本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。 | エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。 |
| 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、本剤の有機アニオントランスポーター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。 |
| オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル | 本剤又はパリタプレビル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。 | リトナビルの CYP3A4 阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスポーター阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスポーター、乳癌耐性蛋白及び P 糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる。 |

続き

| 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 |
| 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 レンバチニブ | 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、有機アニオントランスポーター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。 | 本剤の有機アニオントランスポーター、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 (GOT) 及び ALT (GPT) 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ると考えられる。 |

続き

| 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 |
| 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。 |
| | 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entan | 本剤との併用によりアンブリセentan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톤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 | 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。 |
| 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ると考えられる。 |
| | 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。 |

続き

| 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 |
| 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 ⁵¹⁾ 及び高値を示したとの報告 ⁵²⁾ 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。〔8.4 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。〔8.4 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。〔8.8 参照〕

続き

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、帯状疱疹等）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。[8.5 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。[8.4 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もある。[8.6 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。[8.10 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 |

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

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，更には穿孔をお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。

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ため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。

(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「日医工」 シクロスポリンカプセル 25mg「日医工」 シクロスポリンカプセル 50mg「日医工」 | 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) |
| 有効成分 | シクロスポリン | 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. 取扱い上の注意点

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ネオーラル 10mg カプセル, ネオーラル 25mg カプセル,
ネオーラル 50mg カプセル

7. 国際誕生年月日

不明

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

シクロスポリンカプセル 10mg「日医工」

| 履歴 | 販売名 | 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 |
|-------|-----------------------|-----------------|------------------|----------------|----------------|
| 販売開始 | シクポラルカプセル 10 | 2005年 12月26日 | 21700AMZ00804000 | 2006年 7月7日 | 2006年 7月7日 |
| 販売名変更 | シクロスポリンカプセル 10mg「日医工」 | 2013年 2月15日 | 22500AMX00650000 | 2013年 6月21日 | 2013年 6月21日 |

シクロスポリンカプセル 25mg「日医工」

| 履歴 | 販売名 | 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 |
|-------|-----------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| 販売開始 | シクポラルカプセル 25 | 2005年 2月23日 | 21700AMZ00140000 | 2005年 7月8日 | 2005年 7月8日 |
| 販売名変更 | シクロスポリンカプセル 25mg「日医工」 | 2013年 2月15日 | 22500AMX00651000 | 2013年 6月21日 | 2013年 6月21日 |

シクロスポリンカプセル 50mg「日医工」

| 履歴 | 販売名 | 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 |
|-----------|---------------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| 販売開始 | シクポラール カプセル 50 | 2005年 2月23日 | 21700AMZ00139000 | 2005年 7月8日 | 2005年 7月8日 |
| 販売名 変更 | シクロスポリン カプセル 50mg「日医工」 | 2013年 2月15日 | 22500AMX00652000 | 2013年 6月21日 | 2013年 6月21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

効能又は効果, 用法及び用量追加年月日: 2006年10月11日

販売名: シクポラールカプセル 25/50

| | 新 | 旧 |
|----------------|---|---|
| 効能 又は 効果 | <ol style="list-style-type: none"> 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植, 肝移植 骨髄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) 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 再生不良性貧血 (重症), 赤芽球瘍 | <ol style="list-style-type: none"> 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植, 肝移植 骨髄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) 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 |
| 用法 及び 用量 | <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 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。 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。 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。 | <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 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。 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。 |

(): 効能又は効果, 用法及び用量追加に伴う変更箇所

効能又は効果，用法及び用量追加年月日：2007年2月23日

販売名：シクポラルールカプセル 10/25/50

| | 新 | 旧 |
|----------------|--|-----------|
| 効能 又は 効果 | 1.～5.：(略) <u>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）</u> | 1.～5.：(略) |
| 用法 及び 用量 | 1.～6.：(略) <u>7.ネフローゼ症候群の場合</u> 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。 <u>(1)頻回再発型の症例</u> 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。 <u>(2)ステロイドに抵抗性を示す症例</u> 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。 | 1.～6.：(略) |

(__：効能又は効果，用法及び用量追加に伴う変更箇所)

効能又は効果，用法及び用量追加年月日：2009年8月21日

販売名：シクポラルールカプセル 10/25/50

| | 新 | 旧 |
|----------------|---|-----------|
| 効能 又は 効果 | 1.～6.：(略) <u>7.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）</u> | 1.～6.：(略) |
| 用法 及び 用量 | 1.～7.：(略) <u>8.全身型重症筋無力症の場合</u> 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。 | 1.～7.：(略) |

(__：効能又は効果，用法及び用量追加に伴う変更箇所)

効能又は効果，用法及び用量追加年月日：2011年9月9日

販売名：シクポラルールカプセル 10/25/50

| | 新 | 旧 |
|----------------|---|--|
| 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.～7.：(略) | 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 2.～7.：(略) |
| 用法 及び 用量 | 1.～2.：(略) <u>3.心移植，肺移植，脾移植の場合</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。 4.～9.：(項番号の変更のみ) | 1.～2.：(略) 3.～8.：(略) |

(__：効能又は効果，用法及び用量追加に伴う変更箇所)

効能又は効果，用法及び用量追加年月日：2013年1月18日

販売名：シクロポラールカプセル 10/25/50

| | 新 | 旧 |
|----------------|--|--|
| 効能 又は 効果 | <p>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，<u>小腸移植</u></p> <p>2.～7.：(略)</p> <p>8.<u>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）</u></p> | <p>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</p> <p>2.～7.：(略)</p> |
| 用法 及び 用量 | <p>1.腎移植の場合 (略)</p> <p>2.肝移植の場合 (略)</p> <p>3.心移植，肺移植，膵移植の場合 (略)</p> <p>4.<u>小腸移植の場合</u> 通常，シクロスポリンとして1日量14～<u>16mg/kg</u>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。</p> <p>5.骨髄移植の場合 (略)</p> <p>6.ベーチェット病の場合 (略)</p> <p>7.乾癬の場合 (略)</p> <p>8.再生不良性貧血の場合 (略)</p> <p>9.ネフローゼ症候群の場合 (略)</p> <p>10.全身型重症筋無力症の場合 (略)</p> <p>11.<u>アトピー性皮膚炎の場合</u> 通常，成人にはシクロスポリンとして1日量<u>3mg/kg</u>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。</p> | <p>1.腎移植の場合 (略)</p> <p>2.肝移植の場合 (略)</p> <p>3.心移植，肺移植，膵移植の場合 (略)</p> <p>4.骨髄移植の場合 (略)</p> <p>5.ベーチェット病の場合 (略)</p> <p>6.乾癬の場合 (略)</p> <p>7.再生不良性貧血の場合 (略)</p> <p>8.ネフローゼ症候群の場合 (略)</p> <p>9.全身型重症筋無力症の場合 (略)</p> |

(__：効能又は効果，用法及び用量追加に伴う変更箇所)

効能又は効果，用法及び用量追加年月日：2013年6月17日

販売名：シクポラールカプセル 10/25/50

| | 新 | 旧 |
|----------------|---|--|
| 効能 又は 効果 | 1.～2.：(略) 3.ベーチェット病（眼症状のある場合）， <u>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）</u> 4.～8.：(略) | 1.～2.：(略) 3.ベーチェット病（眼症状のある場合） 4.～8.：(略) |
| 用法 及び 用量 | 1.～5.：(略) 6.ベーチェット病 <u>及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合</u> 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。 7.～11.：(略) | 1.～5.：(略) 6.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。 7.～11.：(略) |

(__：効能又は効果，用法及び用量追加に伴う変更箇所)

効能又は効果，用法及び用量追加年月日：2017年11月29日

販売名：シクロスポリンカプセル 10mg/25mg/50mg「日医工」

| | 新 | 旧 |
|----------------|---|--|
| 効能 又は 効果 | 1.～4.：(略) 5. <u>再生不良性貧血</u> ，赤芽球癆 6.～8.：(略) | 1.～4.：(略) 5.再生不良性貧血（重症），赤芽球癆 6.～8.：(略) |
| 用法 及び 用量 | 1.～7.：(略) 8 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， <u>患者の状態により適宜増減する。</u> 9.～11.：(略) | 1.～7.：(略) 8 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。 9.～11.：(略) |

(__：効能又は効果，用法及び用量追加に伴う変更箇所)

効能又は効果，用法及び用量追加年月日：2022年2月25日

販売名：シクロスポリンカプセル 10mg/25mg/50mg「日医工」

| | 新 | 旧 |
|----------------|---|--|
| 効能 又は 効果 | <ul style="list-style-type: none"> ○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，小腸移植 ○骨髄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，関節症性乾癬 ○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 | <ol style="list-style-type: none"> 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，小腸移植 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），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） 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，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） 7.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） 8.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） |
| 用法 及び 用量 | <ul style="list-style-type: none"> <腎移植> (略) <肝移植> (略) <心移植、肺移植、膵移植> (略) <小腸移植> (略) <骨髄移植> (略) <ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎> (略) <乾癬> (略) <再生不良性貧血> (略) <ネフローゼ症候群> (略) <全身型重症筋無力症> (略) <アトピー性皮膚炎> (略) <細胞移植に伴う免疫反応の抑制> <u>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。</u> | <ol style="list-style-type: none"> 1.腎移植の場合 (略) 2.肝移植の場合 (略) 3.心移植、肺移植、膵移植の場合 (略) 4.小腸移植の場合 (略) 5.骨髄移植の場合 (略) 6.ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合 (略) 7.乾癬の場合 (略) 8.再生不良性貧血の場合 (略) 9.ネフローゼ症候群の場合 (略) 10.全身型重症筋無力症の場合 (略) 11.アトピー性皮膚炎の場合 (略) |

(__：効能又は効果，用法及び用量追加に伴う変更箇所)

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、投薬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 「日医工」 | 3999004M3013 | 3999004M3102 | 117322201 | 621732201 |
| シクロスポリン カプセル 25mg 「日医工」 | 3999004M4109 | 3999004M4109 | 116747401 | 621674701 |
| シクロスポリン カプセル 50mg 「日医工」 | 3999004M5016 | 3999004M5105 | 116748101 | 621674801 |

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) 日医工株式会社 社内資料：溶出試験
- 3) Eisen H.J., et al. : Transplantation.1999 ; 68 (5) : 663-671 (PMID: 10507486)
- 4) Olivari M.T., et al. : Circulation.1990 ; 82 (5/Suppl.IV) : 276-280 (PMID : 2225416)
- 5) Cooper J.D., et al. : J.Thorac.Cardiovasc.Surg.1994; 107 (2) : 460-471 (PMID:8302065)
- 6) Palmer S.M., et al. : Chest.1999 ; 116 (1) : 127-133 (PMID:10424515)
- 7) Odorico J.S., et al. : Clinical Transplants.1997 ; 1998 : 157-166 (PMID:9919400)
- 8) Cantarovich D., et al. : Kidney Int.1998 ; 54 (4) : 1351-1356 (PMID:9767555)
- 9) Grant D., et al. : Lancet.1990 ; 335 : 181-184 (PMID :1967664)
- 10) Jan D., et al. : J.Pediatr.Surg.1999 ; 34 (5) : 841-844 (PMID:10359192)
- 11) Fujino Y., et al. : Jpn.J.Ophthalmol.1999 ; 43 (4) : 318-326 (PMID:10482480)
- 12) 原田昭太郎 他 : 西日本皮膚科.1998 ; 60 (6) : 832-841
- 13) 原田昭太郎 他 : 西日本皮膚科.1998 ; 60 (6) : 842-848
- 14) 溝口秀昭 他 : Biotherapy.1998 ; 12 (11) : 1459-1472
- 15) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (ETB115E1202 試験) (ネオオーラル内用液・カプセル : 2017 年 8 月 25 日承認, 審査報告書)
- 16) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (ETB115E1201 試験) (ネオオーラル内用液・カプセル : 2017 年 8 月 25 日承認, 審査報告書)
- 17) 小山哲夫 他 : 腎と透析.1998 ; 45 (6) : 823-836
- 18) 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
- 19) Wiesinger D., et al. : Immunobiology.1979 ; 156 (44291) : 454-468
- 20) Hess A.D., et al. : Transplant.Proc.1981 ; 13 (1Pt1) : 374-378 (PMID:6455794)
- 21) Liu J., et al. : Cell.1991 ; 66 (4) : 807-815 (PMID: 1715244)
- 22) Clipstone N.A., et al. : Nature.1992 ; 357 (6380) : 695-697 (PMID: 1377362)
- 23) Andrus L., et al. : Scand.J.Immunol.1982 ; 15 (5) : 449-458 (PMID: 6808656)
- 24) Dunn D.C., et al. : Transplantation.1979 ; 27 (5) : 359-361 (PMID:373195)
- 25) Homan W.P., et al. : Surgery.1980 ; 88 (1) : 168-173 (PMID:6992318)
- 26) Williams J.W., et al. : J.Surg.Res.1982 ; 32 (6) : 576-585 (PMID:7045528)
- 27) Calne R.Y., et al. : Lancet.1978 ; 1 (8075) : 1183-1185 (PMID: 77948)
- 28) Norin A.J., et al. : Transplantation.1982 ; 34 (6) : 372-375 (PMID:6760496)
- 29) McMaster P., et al. : Br.Med.J.1980 ; 280 (6212) : 444-445 (PMID:6989429)
- 30) Craddock G.N., et al. : Transplantation.1983 ; 35 (4) : 284-288 (PMID:6836707)
- 31) Gratwohl A., et al. : Acta Haematol.1987 ; 77 (4) : 208-214 (PMID: 3115031)
- 32) Borel J.F. : Transplant.Proc.1981 ; 13 (1Pt1) : 344-348 (PMID:7022850)
- 33) Nussenblatt R.B., et al. : J.Clin.Invest.1981 ; 67 (4) : 1228-1231 (PMID:7204576)
- 34) Nakao S., et al. : Exp.Hematol.1995 ; 23 (5) : 433-438 (PMID:7720814)
- 35) Nagamatsu T., et al. : Jpn.J.Pharmacol.1992 ; 58 (1) : 27-36 (PMID:1640660)
- 36) アトピー性皮膚炎モデルへのシクロスポリンの作用 (ネオオーラル内用液・カプセル : 2006 年 6 月 15 日承認, 申請資料概要 2.6.2.2)
- 37) Takahara S., et al. : Transplant.Proc.1999 ; 31 (7) : 3089-3092 (PMID: 10610595)

- 38) 日医工株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 39) 徳本直彦 他：日病薬誌.2001；37（2）：243-246
- 40) Mueller E.A., et al. : Pharm. Res.1994；11（1）：151-155 (PMID:8140046)
- 41) Kronbach T., et al. : Clin.Pharmacol.Ther.1988；43（6）：630-635
- 42) Combalbert J., et al. : Drug Metab.Dispos.1989；17（2）：197-207
- 43) Wood A.J., et al. : Transplant.Proc.1983；15（4）(Suppl.1/2)：2409-2412
- 44) Beveridge T. : Cyclosporin A；Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A.1982；35-44
- 45) 西 葉子：日薬理誌.2001；118：107-115
- 46) Baxi L.V., et al. : Am. J.Obstet.Gynecol.1993；169（1）：33-34 (PMID:8333472)
- 47) Burrows D.A., et al. : Obstet.Gynecol.1988；72（3）：459-461 (PMID:3043294)
- 48) Lowenstein B.R., et al. : Am.J.Obstet.Gynecol.1988；158（3）：589-590 (PMID:3279787)
- 49) Flechner S.M., et al. : Am.J.Kidney Dis.1985；5（1）：60-63 (PMID:3155592)
- 50) Coscia L.A., et al. : Best Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.2014；28（8）：1174-1187 (PMID:25175414)
- 51) エルトロンボパグとシクロスポリンとの薬物相互作用（201583試験）（レボレード錠：2017年8月25日承認，申請資料概要2.5.3.3）

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果，用法及び用量は以下の通りであり，外国での承認状況とは異なる。

| 効能又は効果 | 用法及び用量 |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ○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，小腸移植 ○骨髄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，関節症性乾癬 ○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 | <p><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。</p> <p><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。</p> <p><心移植，肺移植，膵移植> 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。</p> <p><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。</p> <p><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。</p> <p><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。</p> <p><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。</p> <p><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。</p> <p><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。</p> <p><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。</p> <p><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。</p> <p><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。</p> |

<DAILYMED(USA), 2022年2月検索>

| | |
|---|--------------------------------------|
| 国名 | アメリカ合衆国 |
| 会社名 | Novartis Pharmaceuticals Corporation |
| 販売名 | Neoral Soft Gelatin Capsules |
| 剤形・規格 | 25 mg capsule / 100 mg capsule |
| INDICATIONS AND USAGE | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Kidney, Liver, and Heart Transplantation Neoral is indicated for the prophylaxis of organ rejection in kidney, liver, and heart allogeneic transplants. Neoral has been used in combination with azathioprine and corticosteroids. • Rheumatoid Arthritis Neoral is indicated for the treatment of patients with severe active, rheumatoid arthritis where the disease has not adequately responded to methotrexate. Neoral can be used in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients who do not respond adequately to methotrexate alone. • Psoriasis Neoral is indicated for the treatment of adult, nonimmunocompromised patients with severe (i.e., extensive and/or disabling), recalcitrant, plaque psoriasis who have failed to respond to at least one systemic therapy (e.g., PUVA, retinoids, or methotrexate) or in patients for whom other systemic therapies are contraindicated, or cannot be tolerated. <p>While rebound rarely occurs, most patients will experience relapse with Neoral as with other therapies upon cessation of treatment.</p> | |
| DOSAGE AND ADMINISTRATION | |
| <ul style="list-style-type: none"> • The daily dose of Neoral should always be given in two divided doses (BID). It is recommended that Neoral be administered on a consistent schedule with regard to time of day and relation to meals. Grapefruit and grapefruit juice affect metabolism, increasing blood concentration of cyclosporine, thus should be avoided. | |

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

| | Drug Name | Category |
|------------|-------------|----------|
| オーストラリアの分類 | ciclosporin | C |

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category C：

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

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。

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

シクロスポリンカプセル 10mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2019/1/30~2019/2/7

ロット番号：HU1701

2) 試験結果

| | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 |
|---------------------------|--------------------|----------|
| シクロスポリンカプセル 10mg 「日医工」 | 10 分以内に崩壊・懸濁しなかった。 | 実施しなかった。 |

備考：カプセルが残る。内容物が液状のため通過の判定が困難。

【注意】

本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

シクロスポリンカプセル 25mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施日：2006/7/4

2) 試験結果

| | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 |
|---------------------------|--------------------|----------------|
| シクロスポリンカプセル 25mg 「日医工」 | 10 分以内に崩壊・懸濁しなかった。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

備考：温湯で激しく混ぜて懸濁させることで 8Fr.チューブを通過した。

【注意】

本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

シクロスポリンカプセル 50mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55°Cの温湯20mLを吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施日：2006/7/4

ロット番号：BR2201

2) 試験結果

| | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 |
|---------------------------|-------------------|----------------|
| シクロスポリンカプセル 50mg 「日医工」 | 10分以内に崩壊・懸濁しなかった。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

備考：温湯で激しく混ぜて懸濁させることで8Fr.チューブを通過した。

[注意]

本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、手袋やガウンといった个人防护具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

患者向け資料

シクロスポリンカプセル「日医工」を服用される方へ

シクロスポリンカプセル「日医工」
を服用される方へ

このお薬は免疫抑制剤と呼ばれる体内の免疫反応を抑えます。

服用前の注意事項

- 以下の方は必ず主治医に相談してください。
- 以前にお薬を服用して発疹やかゆみが出たことのある方
- 他のお薬を服用している方(一般の薬品で買ったお薬も含めて)
- 妊娠または妊娠している可能性のある方、授乳中の方
- 最近予防接種を受けた、または予防接種を受ける予定のある方

服用方法

- 必ず主治医または薬剤師の指示に従い、指定された数のカプセルをコップ1杯程度の水またはぬるま湯で服用してください。必ずお薬で服用を中止したり、お薬の量を減やしたり減らしたりしないでください。特に高齢者の方は指示を守って服用してください。また、主治医の指示がない限り、ワンドライムを服用しないでください。
- お薬は服用する直前にPTシートから取り出してください。
- 飲み残した場合は、気がついた時にできるだけ早く10分を服用してください。ただし、次に服用する時効が近い場合は、1回ととして次の時効に1回分を服用してください。時効に2回分を一気に服用しないでください。
- 誤って多く服用した場合は、すぐに主治医または薬剤師に連絡してください。