

****【文献請求先】**

ファイザー株式会社 お客様相談室
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
フリーダイヤル 0120-66-4467



****【製造販売元】**
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

* 2003年3月改訂 (第8版)
* 2002年9月改訂

日本標準商品分類番号
872456

指定医薬品
要指示医薬品

注意—医師等の処方せん・
指示により服用すること

日本薬局方 プレドニゾロン錠

プレドニゾロン錠1mg(旭化成)

プレドニゾロン錠5mg(旭化成)

Prednisolone Tablets (ASAHI KASEI)

	1mg	5mg
承認番号	21000AMZ003361000	21300AMZ00493000
承認収載	1998年7月	2001年9月
販売開始	1998年7月	2001年10月
再評価結果	-	1992年6月

貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示 (1mg：3年、5mg：5年)



【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者
【免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。】
2. 消化性潰瘍の患者【肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍治癒 (組織修復) が障害されることがある。】
3. 精神病の患者【大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え、症状が増悪することがある。】
4. 結核性疾患の患者【免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。】
5. 単純疱疹性角膜炎の患者【免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。】
6. 後囊白内障の患者【症状が増悪することがある。】
7. 緑内障の患者【眼圧の亢進により、緑内障が増悪することがある。】
8. 高血圧症の患者【電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。】
9. 電解質異常のある患者【電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。】
10. 血栓症の患者【血液凝固促進作用により、症状が増悪することがある。】
11. 最近行った内臓の手術創のある患者【創傷治癒 (組織修復) が障害されることがある。】
12. 急性心筋梗塞を起こした患者【心破裂を起こしたとの報告がある。】

【効能・効果】

- 慢性副腎皮質機能不全 (原発性、続発性、下垂体性、医原性)、急性副腎皮質機能不全 (副腎クリーゼ)、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症 [甲状腺 (中毒性) クリーゼ]、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症
- 慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ (スチル病を含む)、リウマチ熱 (リウマチ性心炎を含む)、リウマチ性多発筋痛
- エリテマトーデス (全身性及び慢性円板状)、全身性血管炎 (大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ヴェゲナ肉芽腫症を含む)、多発性筋炎 (皮膚筋炎)、強皮症
- ネフローゼ及びネフローゼ症候群
- うっ血性心不全
- 気管支喘息、喘息性気管炎 (小児喘息性気管炎を含む)、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒 (薬疹、中毒疹を含む)、血清病
- 重症感染症 (化学療法と併用する)
- 溶血性貧血 (免疫性又は免疫性機序の疑われるもの)、白血病 (急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病) (皮膚白血病を含む)、顆粒球減少症 (本態性、続発性)、紫斑病 (血小板減少性及び血小板非減少性)、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因
- 限局性腸炎、潰瘍性大腸炎
- 重症消耗性疾患の全身状態の改善 (癌末期、スブルーを含む)
- 劇症肝炎 (臨床的に重症とみなされるものを含む)、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎 (活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型) (但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る)、肝硬変 (活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの)
- サルコイドーシス (但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く)、びまん性間質性肺炎 (肺線維症) (放射線肺臓炎を含む)
- 肺結核 (粟粒結核、重症結核に限る) (抗結核剤と併用する)、結核性髄膜炎 (抗結核剤と併用する)、結核性胸膜炎 (抗結核剤と併用する)、結核性腹膜炎 (抗結核剤と併用する)、結核性心臓炎 (抗結核剤と併用する)
- 脳脊髄炎 (脳炎、脊髄炎を含む) (但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なきに短期間用いること)、末梢神経炎 (ギランバレー症候群を含む)、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症 (視束脊髄炎を含む)、小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎
- 悪性リンパ腫 (リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症) 及び類似疾患 (近縁疾患)、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移
- 特発性低血糖症
- 原因不明の発熱
- 副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲
- 蛇毒・昆虫毒 (重症の虫さされを含む)
- 強直性脊椎炎 (リウマチ性脊椎炎)
- 卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害
- 前立腺癌 (他の療法が無効な場合)、陰茎硬結

【組成・性状】

販売名	プレドニゾロン錠1mg (旭化成)	プレドニゾロン錠5mg (旭化成)
成分・含量 (1錠中)	日局プレドニゾロン 1mg	日局プレドニゾロン 5mg
添加物	乳糖、バレイショデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム	乳糖、バレイショデンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム
色・剤形	白色の円形片面割線入りの素錠	
外形		
大きさ	直径6.5mm、厚み2.7mm	直径7.7mm、厚み2.5mm
識別コード	265	261

- *湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ピダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、*痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、*乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿疱疹、ライター症候群〕、*掌蹠膿疱症（重症例に限る）、*毛孔性紅色糠疹（重症例に限る）、*扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（*多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、アナフィラクトイド紫斑（単純型、シェーンライン型、ヘノッホ型）（重症例に限る）、ウェーパークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、*円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群〔尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher症候群、増殖性天疱瘡〕、デュエリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、*紅皮症（ヘパ紅色糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ
- 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症
- 急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）
- 嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎
- ★印：外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。

【用法・用量】

通常、成人にはブレドニゾロンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1)感染症の患者【免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。】
 - (2)糖尿病の患者【糖新生作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。】
 - (3)骨粗鬆症の患者【蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。】
 - (4)腎不全の患者【薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。】
 - (5)甲状腺機能低下のある患者【血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。】
 - (6)肝硬変の患者【代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。】
 - (7)脂肪肝の患者【脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。】
 - (8)脂肪塞栓症の患者【大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。】
 - (9)重症筋無力症の患者【使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。】

(10)高齢者【「5. 高齢者への投与」の項参照】

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。
 - 1)投与に際しては特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
 - 2)投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
 - *3)特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
 - a)本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
 - b)水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
 - c)水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるとの留意すること。
 - 4)通用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
- (2)本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強または持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。

3. 相互作用

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
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	機序：バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはチトクロームP450を誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	機序：本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 塩酸ブホルミン、クロルプロパミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	機序：本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序：本剤は尿管でのカリウム排泄促進作用がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** 活性型ビタミンD ₂ 製剤 アルファカルシドール等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明。本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミンD ₂ 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序：副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
非脱分極性筋弛緩剤 臭化パンクロニウム、臭化ベクロニウム	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明。

4. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

- 1) 誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）
- 2) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（頻度不明）
- 3) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血（頻度不明）：消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血があらわれるとの報告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。
- 4) 肺炎（頻度不明）
- 5) 精神変調、うつ状態、癡癡（頻度不明）
- 6) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー（頻度不明）
- 7) 緑内障、後囊白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）：連用により眼圧上昇、緑内障、後囊白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。
- 8) 血栓症（頻度不明）：血栓症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。
- 9) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤（頻度不明）：心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわれることがあるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。
- 10) 硬膜外脂肪腫（頻度不明）：硬膜外脂肪腫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減量するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

頻度	頻度不明
分類	
過敏症 ^{*)}	発疹
内分泌系	月経異常
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、創傷治癒障害、皮膚菲薄化・脆弱化、脂肪織炎
** その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石

注) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔動物試験（ラット）で催奇形性作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することがある。〕

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。

(2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

【薬効薬理】

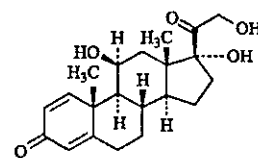
本剤は、合成副腎皮質ホルモン剤であり、抗炎症作用、抗アレルギー作用を有し、また、糖・蛋白・脂質等の代謝、生体の免疫反応に影響を及ぼす等、広範な薬理作用を示す¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プレドニロン (Prednisolone)

化学名：11β, 17, 21-Trihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione

構造式：



分子式：C₂₁H₂₈O₅

分子量：360.44

融点：約235℃（分解）

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はメタノール又はエタノール（95）にやや溶けやすく、酢酸エチル又はクロロホルムに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

プレドニゾン錠 1mg（旭化成）：PTP 100錠（10錠×10）
PTP 1,000錠（10錠×100）
バラ 1,000錠

プレドニゾン錠 5mg（旭化成）：PTP 100錠（10錠×10）
PTP 500錠（10錠×50）
バラ 500錠

【主要文献】

1) 第十四改正日本薬局方解説書：（廣川書店）C-2537（2001）

【文献請求先】

旭化成株式会社 医薬学術部

〒101-8481 東京都千代田区神田美土代町9番地1

製造発売元

旭化成株式会社

大阪市北区堂島浜一丁目2番6号

医薬営業本部：

東京都千代田区神田美土代町9番地1

EPS

(D030321A)

貯法:

室温保存
約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること (内用液)
服薬直前までPTP包装のまま保存すること (カプセル)

使用期限:

包装に表示の使用期限内に使用すること

免疫抑制剤

(カルシニューリンインヒビター)

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
(注意-医師等の処方せん・指示により使用すること)

ネオール®内用液
ネオール®10mgカプセル
ネオール®25mgカプセル
ネオール®50mgカプセル
Neoral®

シクロスポリン製剤

承認番号	内用液: 21200AMY00065000
	10mg : 21200AMY00062000
	25mg : 21200AMY00063000
	50mg : 21200AMY00064000
薬価収載	2000年5月
販売開始	2000年5月
国際誕生	1993年7月
* 効能追加	2003年1月

【警告】

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

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

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

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

神経パーチエット病の患者 [神経パーチエット病症状の悪化が報告されている。]

【組成・性状】

ネオール内用液	成分・含量	1瓶 (50mL) 中シクロスポリン (日局) 5.0g
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール
	外観・性状	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。

ネオール10mgカプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン (日局) 10mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形識別コード		
大きさ(約)	長径: 8.9mm 短径: 6.7mm 重量: 0.2g		
ネオール25mgカプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン (日局) 25mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三二酸化鉄含有	
	外観・性状	淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形識別コード		
大きさ(約)	長径: 14mm 短径: 8.2mm 重量: 0.4g		
ネオール50mgカプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン (日局) 50mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形識別コード		
大きさ(約)	長径: 21.9mm 短径: 8.5mm 重量: 0.8g		



【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
- 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- 3. ベーチェット病（眼症状のある場合）
- 4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
- 5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆
- 6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。
- (2) 再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。

【用法及び用量】

1. 腎移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2 mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
2. 肝移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16 mg/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5～10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
- * 3. 心移植、肺移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15 mg/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2～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
4. 骨髄移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。
5. ベーチェット病の場合
通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/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1～2 mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
6. 乾癬の場合
通常、1日量5 mg/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1 mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
7. 再生不良性貧血の場合
通常、シクロスポリンとして1日量6 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。
8. ネフローゼ症候群の場合
通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
 - (1) 頻回再発型の症例
成人には1日量1.5 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5 mg/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3 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5 mg/kgを投与する。
(シクロスポリン1 mgは本剤の内用液0.01 mLに相当する)

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕
 - (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
 - (3) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕
 - (4) 膵機能障害のある患者〔膵機能が悪化するおそれがある。〕
 - (5) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕
 - (6) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
 - (7) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕
 - (8) PUVA療法中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
 - (9) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
 - (10) 低出生体重児、新生児又は乳児（「7. 小児等への投与」の項参照）
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差がある中で、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。

- (2) 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。
- (3) 腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休業等の適切な処置を行うこと。
- (4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。
- (5) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (6) 副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。
- (7) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。
- (8) 全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
- (9) パーチエット病患者において、神経パーチエット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。

3. 相互作用

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

** (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクテン	免疫抑制下で生ワクテンを接種すると発症のおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクテンを接種すると増殖し、病毒性をあらわす可能性がある。
タクロリムス (プロGRAF)	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されることが及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ビタバスタチン (リパロ)	ビタバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、ビタバスタチンの血漿中の濃度が上昇 (Cmax 6.6倍、AUC4.6倍) する。

** (2) 併用注意（併用に注意すること）

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 ムロモナブCD3 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
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 ニリスロマイシン ジョサマイシン等 キスプリスチン・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 フルプロキサシン IIIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵巣・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプテン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容物排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン テクロピジン トログリタゾン 抗てんかん剤 フェニバルビタール フェニトイン カルバマゼピン	本剤の血中濃度が下降することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニソロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニソロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。

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

4. 副作用

本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例135例中、何らかの副作用が報告されたのは60例(44.4%)で、臨床検査値異常が報告されたのは73例(54.1%)であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185例中29例(15.7%)で副作用が報告され、臨床検査値異常は44例(23.8%)で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。

なお、サンディミュンカプセル・内服液・注射液に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。

腎移植 1,929例中、何らかの副作用が報告されたのは555例(28.8%)で、主なものは腎機能障害227件(11.8%)、肝機能障害136件(7.1%)、多毛106件(5.5%)、振戦101件(5.2%)、糖尿74件(3.8%)、高血圧57件(3.0%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

肝移植 27例中、何らかの副作用が報告されたのは9例(33.3%)で、主なものは多毛3件(11.1%)、筋肉肥厚2件(7.4%)、高血圧2件(7.4%)、BUN上昇2件(7.4%)等であった。

(承認時まで及び1991年11月4日までの集計)

骨髄移植 218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例(57.8%)で、主なものは腎機能障害67件(30.7%)、多毛47件(21.6%)、高血圧9件(4.1

%)、振戦9件(4.1%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)
パーチェット病 361例中、何らかの副作用が報告されたのは269例(74.5%)で、主なものは腎機能障害124件(34.3%)、肝機能障害90件(24.9%)、多毛83件(23.0%)、熱感39件(10.8%)、筋肉肥厚24件(6.6%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)
乾癬 1,439例中、何らかの副作用が報告されたのは384例(26.7%)で、主なものは血圧上昇107件(7.4%)、腎機能障害57件(4.0%)、多毛44件(3.1%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)
再生不良性貧血、赤芽球癆 54例中、何らかの副作用(臨床検査値異常を除く)が報告されたのは24例(44.4%)で、主なものは多毛6件(11.1%)、嘔気6件(11.1%)、浮腫4件(7.4%)等であった。

(承認時までの集計)
ネフローゼ症候群 550例中、何らかの副作用が報告されたのは162例(29.5%)で、主なものは多毛47件(8.6%)、高血圧44件(8.0%)、腎機能障害31件(5.6%)等であった。(承認時までの集計)

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

(1) 重大な副作用

1) **腎障害**：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度に見られる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によるものと考えられ、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見られる。尿管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(尿管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等)があらわれることがある。[移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤(「3. 相互作用」の項参照)との併用により起こりやすい。]

(頻度不明)

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

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

3) **中枢神経系障害**：全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。(頻度不明)

4) **神経パーチェット病症状**：パーチェット病患者において神経パーチェット病症状(頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等)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。

(パーチェット病患者での頻度：0.1%～5%未満)

- 5) 感染症：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹等）を併発することがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるのでこのような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明）
- 6) 急性肺炎：急性肺炎（初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等）があらわれることがあるのでこのような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度：0.1%～5%未満）
- 7) 血栓性微血管障害：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（頻度：0.1%未満）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 溶血性貧血（頻度不明）、血小板減少（0.1%～5%未満）：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明）
- 10) リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）：他の免疫抑制剤（副腎皮質ホルモン剤を除く）と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがある。（頻度不明）

(2) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症	—	発疹 ^①	—
循環器	血圧上昇	—	—
血液	—	貧血、白血球減少	—
消化器	—	消化管潰瘍、悪心・嘔吐、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	—
皮膚	多毛	—	—
精神神経系	末梢神経障害	振戦、頭痛、しびれ、めまい	眠気、異常感覚
代謝異常	—	糖尿・高血糖、高カリウム血症、高尿酸血症、高脂血症、低マグネシウム血症	体液貯留
感覚器	—	耳鳴	視力障害、難聴
筋骨格系	筋痙攣	—	ミオパシー、筋痛、筋脱力、関節痛
その他	月経障害、出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）	歯肉肥厚、熱感、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加	のぼせ、女性化乳房

注) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、

また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕

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

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

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

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

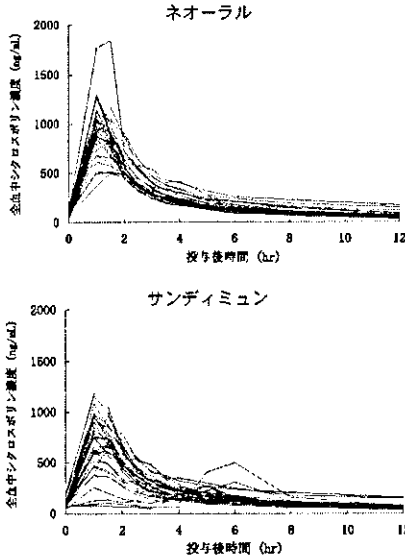
- (1) 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。
- (2) 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。
- (3) サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール[®]EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその適用上の注意を参照すること。
- (4) 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1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

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

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁻⁴⁾

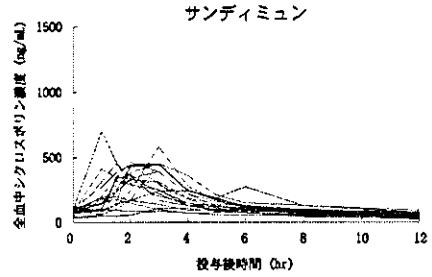
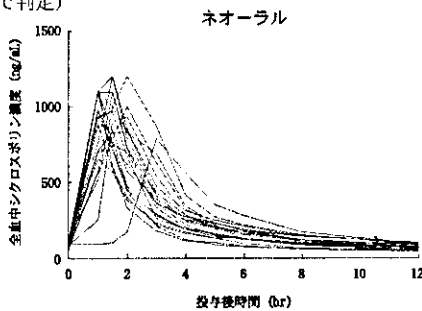
(1) 移植後腎機能の安定した18名の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時(1日2回12時間毎)、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、血中濃度の推移は図のようであった(本剤投与1~1.5時間後に全血中シクロスポリン濃度が約1,770~1,850ng/mLまで上昇した1例は、感染症の治療に用いた薬剤とシクロスポリンの薬物相互作用の影響が考えられたが原因は不明である)。また、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった。



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	22.7 ± 20.8
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	11.00 ± 2.944	8.61 ± 4.701	45.6 ± 47.9
C _{min} /Dose (ng/mL/mg)	0.749 ± 0.427	0.701 ± 0.420	8.8 ± 17.0
T _{max} (hr)	1.1 ± 0.21	1.6 ± 1.57	-12.9 ± 31.0

(平均値 ± S. D.)

(2) サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す20例に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤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RIA法により測定して比較した結果、血中濃度の推移は図のようであった。また、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。(吸収不良例: dose normalized AUC_{0-12hr}が10ng·hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定)



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)	32.2 ± 8.3	17.4 ± 6.8	105.6 ± 74.5
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	10.49 ± 3.00	3.93 ± 1.87	248.6 ± 239.8
C _{min} /Dose (ng/mL/mg)	0.77 ± 0.26	0.58 ± 0.23	38.3 ± 26.9
T _{max} (hr)	1.4 ± 0.5	2.4 ± 1.1	-32.9 ± 27.8

(平均値 ± S. D.)

(3) 本剤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。

2. 代謝⁵⁻⁷⁾

シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A系で代謝され、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)

3. 排泄⁸⁾

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)

【臨床成績】

1. 腎移植における拒絶反応の抑制^{9,10)}

新規投与例(生体腎47例、死体腎15例)における1年生着率及び生存率(Kaplan-Meier法)は、生体腎で94.8%及び100%、死体腎で93.3%及び100%であった。拒絶反応が発現した症例は、生体腎では51.1%(24例/47例)、死体腎では53.3%(8例/15例)であった。サンディミュンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持された。

2. 肝移植における拒絶反応の抑制¹¹⁻¹³⁾

サンディミュンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者8例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験を実施した結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床問題となる所見はなかった。

3. 心移植における拒絶反応の抑制^{14,15)}

①ネ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。(外国人のデータ)

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年生着率は92%、3年生着率は85%、5年生着率は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。(外国人のデータ)

* 4. 肺移植における拒絶反応の抑制^{16,17)}

①片肺移植73例及び両肺移植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。(外国人のデータ)

②片肺又は両肺移植44例をATG(抗胸腺細胞グロブリン)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。(外国人のデータ)

5. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病(GVHD)の抑制¹⁸⁾

新規投与例に対して、サンディミュン注射剤及び本剤を投与して検討した結果、グレードⅡ以上の急性移植片対宿主反応(GVHD)の累積発症率(Kaplan-Meier法)は血縁での移植で22.3%、非血縁で26.7%であった。

6. ベーチェット病¹⁹⁾

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。

7. 乾癬^{20,21)}

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。

8. 再生不良性貧血、赤芽球癆²²⁾

新規投与例の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。

9. ネフローゼ症候群²³⁾

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。

【薬効薬理】

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、サブプレッサー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。

1. 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. 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. 本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブプレッサー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. 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)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. 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)。

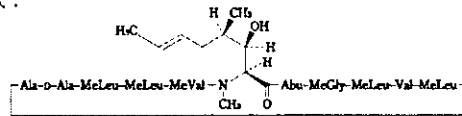
6. 乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは鱗角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。

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. 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。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



Ala=(S)-α-アミノ酪氨酸
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

一般名: シクロスポリン (Cyclosporin)

化学名: cyclo[-(2S, 3R, 4R, 6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-6-octenoyl]-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-L-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-]

分子式: C₆₂H₁₁₄N₁₀O₁₂

分子量: 1202.61

性状: 白色の粉末で、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。

**【取扱い上の注意】

カプセル:

吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発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。

【承認条件】

サンディミュンから本剤に切り換えた際の投与量、トランプ値、AUC、Cmax、有効性及び安全性に関するデータが十分とは言えないことから、適切な市販後調査を実施し、その結果を遅滞なく報告の上、適宜添付文書等に反映すること。

【包装】

ネオーラル内用液	50mL	1瓶
ネオーラル10mgカプセル	100カプセル	(両面アルミニウムPTP)
ネオーラル25mgカプセル	100カプセル	(両面アルミニウムPTP)
ネオーラル50mgカプセル	100カプセル	(両面アルミニウムPTP)



【主要文献】

- 1) 高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.), 5, 1999 [SIMJ15603]
- 2) 高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.), 25, 1999 [SIMJ15604]
- 3) Levy, G. A. et al. : 社内資料 [SIMU01002]
- 4) Mueller, E. A. et al. : 社内資料 [SIMU01003]
- 5) Kronbach, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 43(6), 630, 1988
[SMM06322]
- 6) Combalbert, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 17(2), 197, 1989
[SMM08003]
- 7) Wood, A. J. et al. : Transplant. Proc. 15(4) (Suppl. 1/2), 2409,
1983 [SMM00849]
- 8) Beveridge, T. : In : "Cyclosporin A" Ed. White, D. J. G.
: Elsevier Biomedical Press(1982) p35 [SMM00315]
- 9) 打田和治ほか：今日の移植 12(Suppl.), 65, 1999 [SIMJ15606]
- 10) 岡崎肇ほか：今日の移植 12(Suppl.), 79, 1999 [SIMJ15607]
- 11) 橋倉泰彦ほか：今日の移植 12(Suppl.), 99, 1999 [SIMJ15609]
- 12) 橋倉泰彦ほか：今日の移植 12(Suppl.), 109, 1999 [SIMJ15610]
- 13) 猪股裕紀洋ほか：今日の移植 12(Suppl.), 117, 1999
[SIMJ15611]
- 14) Eisen, H. J. et al. : Transplantation 68(5), 663, 1999 [SMM30186]
- 15) Olivari, M. T. et al. : Circulation 82(5/Suppl. IV), 276, 1990
[SMM11320]
- 16) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 107(2), 460, 1994
[SIMS00510]
- 17) Palmer, S. M. et al. : CHEST 116, 127, 1999 [SMM29876]
- 18) 村田誠ほか：今日の移植 12(Suppl.), 87, 1999 [SIMJ15608]
- 19) Fujino, Y. et al. : Jpn. J. Ophthalmol. 43(4), 318, 1999
[SIMJ15128]
- 20) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科 60(6), 832, 1998 [SIMJ14285]
- 21) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科 60(6), 842, 1998 [SIMJ14286]
- 22) 溝口秀昭ほか：Biotherapy 12(11), 1459, 1998 [SIMJ14215]
- 23) 小山哲夫ほか：腎と透析 45(6), 823, 1998 [SIMJ14271]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30



(05)

輸入(内用液)・製造(カプセル)
日本チバガイギー株式会社
東京都港区西麻布4-17-30
販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

 NOVARTIS

01.D

**ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象とした
シクロスポリン+プレドニゾン併用療法と
コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム+シクロスポリン
+プレドニゾン併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験
この研究の説明と参加のお願い**

1.はじめに

この説明文書は、シクロスポリン+プレドニゾン併用療法とメチルプレドニゾン+シクロスポリン+プレドニゾン併用療法のどちらの治療が、小児のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に有効かつ安全に使用できるかを調べる研究（臨床試験）について説明したものです。現在のあなたの病状が、これから説明する研究の参加基準にあっていますので、この研究への参加をご検討いただきたいと思います。

あなたに研究に参加するかどうかを決めていただくためには、研究の内容についてできるだけ多くのことを知っていただき、十分に理解していただきたいと思います。この中でわからない言葉や表現、疑問な点があれば担当医師に質問してください。また、担当医師の説明の中でわからないことがあれば、遠慮せずに質問してください。

担当医師からの説明を受けて、この説明文書を読んで、この研究に参加してもよいと思った場合は、最終ページの同意書に署名をお願いします。

2.あなたの病気ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群とその治療について

ネフローゼ症候群は、腎臓の糸球体において、タンパクが血液から尿に漏れ出る状態で、その結果、低タンパク血症と全身のむくみ（浮腫）が起こる病気のことをいいます。ネフローゼ症候群のうち 1 割は、ステロイド薬の内服に反応しないタイプでステロイド抵抗性ネフローゼ症候群といえます。あなたの病気はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に分類されます。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は 10 年で 3 割ぐらいが腎不全に至り、透析や腎移植が必要となります。また、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群ではネフローゼの状態が長く続くので、むくみが強く、腎機能異常のほかに重篤な感染症、血栓症、嘔吐や食欲不振、ショックなど命に関わる合併症が起こる可能性があります。できるだけ早く症状を改善し、腎不全を防ぐための治療が必要です。

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因はわかっていませんが、治療薬は免疫抑制薬やステロイド薬を使用します。海外では、免疫抑制薬とステロイド薬の内服薬にステロイド薬の注射薬を組み合わせた治療法が、6 割ぐらいの患者さんに効果があると報告されています。

わが国では、治療開始前の腎生検の結果により、免疫抑制薬とステロイド薬の内服薬だけを併用する方法と、免疫抑制薬とステロイド薬の内服薬にステロイド薬の注射薬を併用する治療法を行い、それぞれ9割ぐらいの患者さんに効果があり、どちらもほぼ同じくらいでした。腎生検の結果で、腎不全に至る率が変わらないことから、腎生検の結果によって治療法を変えないでもよいのではないかと考えていますが、いずれの治療法がより効果があり、かつ安全かはまだよくわかっていません。

現在、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の標準的な治療はまだ確立されていませんし、特に、子どもでの安全性の確認がなされていませんので、私たちは、子どものステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の少しでもよい治療を開発して多くの子どもの患者さんに提供したいと考えています。

3.臨床試験とこの研究について

臨床試験とは、新しく考案された治療法や新しい薬が病気に対して本当に有効かどうか、また安全かどうかについて、一般的に広く使用される前に、実際に少数の患者さんに参加していただいて試してみる研究のことをいいます。新しい治療法や薬がこれまで行われていたものに比べて必ずしもよいとは限らないため、このような研究を行って慎重に検討する必要があります。この段階でこれまでの治療と新しい治療を比較してみて、より効果があり、より安全な治療が今後の標準的な治療となります。

今あなたに説明をして、参加をお願いしているこの研究も臨床試験です。あなたと同じ病状の患者さんに同じく研究への参加をお願いして、全国で27病院の合計90名の方に参加していただき研究を行う予定です。

4.研究の目的

この研究では、シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法とメチルプレドニゾロン+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法を比較し、どちらが子どものステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に有効かを調べます。また、副作用の程度についても調べます。子どものステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する標準的な治療はまだ確立されておらず、これを確立するのがこの研究の目的です。

5.この研究で行う治療について

この研究で使用する薬は、免疫抑制薬のシクロスポリン（商品名：ネオーラル）およびステロイド薬のプレドニゾロン（商品名：プレドニゾロン，他）とメチルプレドニゾロン（商品名：ソルメドロール，他）です。シクロスポリンとプレドニゾロンは内服薬（飲み薬）で、メチルプレドニゾロンは注射薬です。

この研究に参加した場合、上記薬剤のうちシクロスポリンとプレドニゾロンの 2 つの薬で治療を開始し、治療が無効となった時点でメチルプレドニゾロンを併用するシクロスポリン+プレドニゾロン併用療法か、初めから 3 つの薬を併用するメチルプレドニゾロン+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法のいずれかを受けていただきます。

6. 研究の方法

(1) 治療の内容

シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法

シクロスポリンは、血中濃度を測定しながら内服量を調節して 2 年間で内服します。

プレドニゾロンは、シクロスポリンと併用して 18 ヶ月間内服します。投与量ははじめの 4 週間は 1 日 3 回毎日内服したあと、15 ヶ月間は 2 日に 1 回内服します。

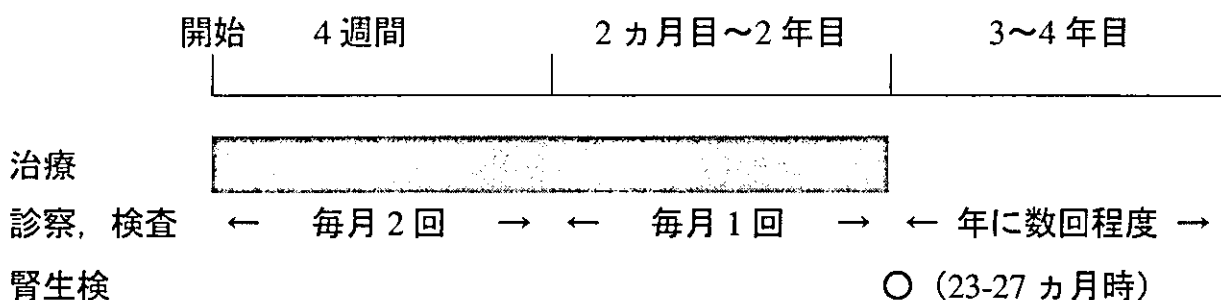
この治療法が無効となった場合には、メチルプレドニゾロン+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法に移行します。

メチルプレドニゾロン+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法

1 週、2 週、5 週、9 週、13 週時にメチルプレドニゾロンを 1 日に 30 mg/kg、3 日間、1 回 1-2 時間かけて点滴静注します。

シクロスポリンとプレドニゾロンは、シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法と同じです。メチルプレドニゾロンを点滴する 3 日間はシクロスポリンとプレドニゾロンを休薬します。

薬の量や種類は、病気の状態や治療の時期、副作用の出かたにより調整することがありますので、必ず担当医師の指示に従って治療を受けてください。



(2)検査の内容

診察や尿検査，血液検査は，治療開始後 2 週目，1 ヶ月後，以降 2 年間の治療終了まで 1 ヶ月ごとに行います。また，治療の効果を調べるための腎生検を，治療終了時点（治療開始約 2 年後）に行います。治療期間が終わったあとも，経過をみるために治療終了後 2 年間は 1 年に数回診察や検査を受けていただきます。

7.副作用について

本研究で使用する薬の主な副作用は，シクロスポリンでは多毛，高血圧，腎機能障害など，プレドニゾロンでは満月様顔貌など，メチルプレドニゾロンでは，低血圧，糖尿，感染，胃腸出血，肝機能異常，血糖上昇などです。

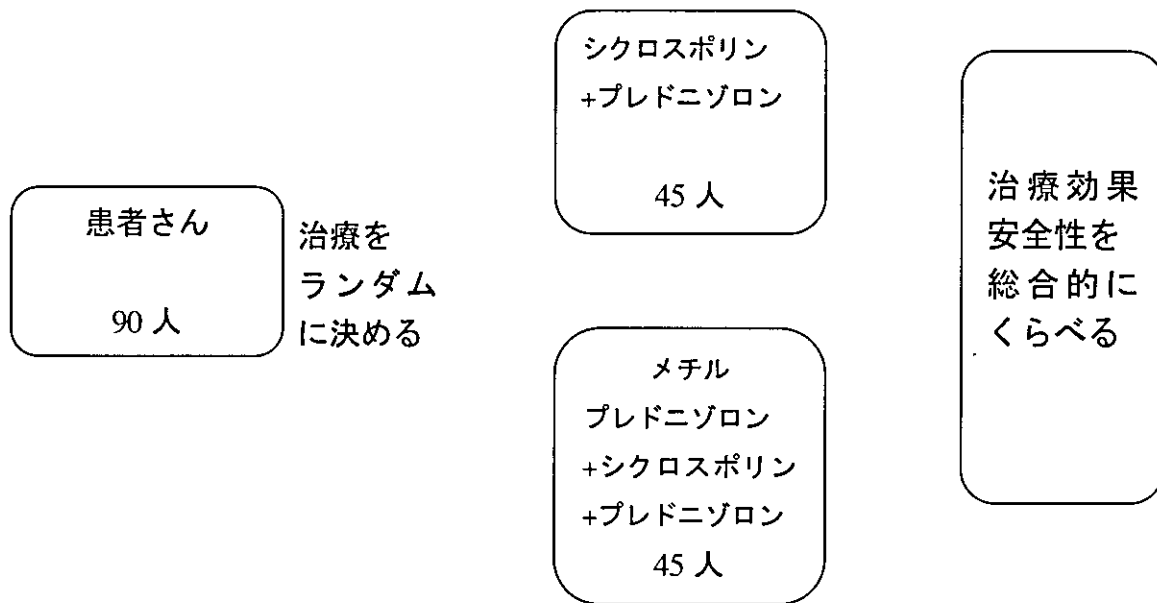
現在までのところ，シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法を受けたステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の子どもの患者さんでは，多毛，歯肉肥厚，高血圧，肥満，にきび，緑内障，けいれん，感染症，腎機能異常，肝機能異常などの副作用が報告されています。メチルプレドニゾロン+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法を受けたステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の子どもの患者さんでは，上記に加えて徐脈，気管支喘息，口腔内違和感，発汗異常などの副作用が報告されています。

副作用の出かたには個人差がありますので，注意深く様子を見ながら使います。このほかの副作用については 8-9 ページの参考資料を参照の上，担当医師にお尋ね下さい。いずれも，症状が出たときは担当医師にお知らせください。適切な対応をします。

これら以外にも，なにかいつもと体調が違うと気がついたことがありましたら，担当医師にお知らせください。

8.あなたが受ける治療の決め方について

あなたがこの研究に参加して，2つの治療法、シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法とメチルプレドニゾロン+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法のうちどちらを受けるかは，あなたや私たち担当医師が決めるのではなく，ランダムに決める方法で決めます。ランダムに決めるとは，例えばコインを投げて表が出るか裏が出るかにより決めるような方法です。結果的に，この臨床試験に参加した患者さん 90 人のうち，半分の 45 人はシクロスポリン+プレドニゾロン併用療法を，もう半分の 45 人はメチルプレドニゾロン+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法を受けることになります。



患者さんご自身や担当医師が治療を選べないことに対して、疑問を感じるかもしれませんが、それぞれの治療に一長一短があってどちらの治療がよいかを調べるためには、この決め方が最もよい方法と考えられており、世界中の臨床試験で採用されています。

どちらがよりよい治療であるかどうかを調べるのがこの研究の目的ですから、現時点ではどちらの治療がよいかはわかりません。最終的な結果が出るのは2014年頃の予定ですが、もしこの研究の途中でどちらかの治療が明らかによいといったことがわかったときには、担当医師を通じてその結果をお知らせします。

9.研究に参加した場合の利益と不利益

あなたがこの研究に参加することで得られる利益は、ネフローゼ状態から離脱して、むくみや腎不全、感染症、血栓症、嘔吐や食欲不振、ショックなどの合併症の可能性が低くなるなどの効果が得られることです。ただし、必ず効果が現れるとは限りません。また、あなたがこの研究に参加することにより、子どものステロイド抵抗性ネフローゼ症候群のよりよい治療を確立することに貢献することになります。

あなたがこの研究に参加することで受ける可能性がある危険および不利益は「7.副作用について」の項に書かれている薬の副作用が起こる可能性があげられますが、全ての人に副作用が起こるわけではありませんし、どれぐらいの人にどの程度起るかどうかについてはまだわかっていません。また、ここには書かれていない副作用が起こるかもしれません。いずれの場合も担当医師は適切な対応を行いますので、何か症状が出た場合はすぐに担当医師にお知らせください。

10. 研究に参加しない場合の治療について

この研究に参加しない場合の治療は、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の現在の日本での一般的な治療である免疫抑制薬とステロイド薬の 2 剤併用療法などを行うといった選択が考えられます。担当医師は、症状や全身状態、あなたのご希望を考慮して最善の治療を決定しますのでよく相談してください。

11. 研究への参加はあなたの自由意思です

あなたがこの研究へ参加するかどうかは、あなたの自身の意思で決めていただくことであり、あなたの自由です。この研究に参加しなければ、担当医師との関係が気まづくなったりするのではと心配しているかもしれませんが、決してそんなことはありません。

また、治療を始めた後でも理由に関わらずいつでも自由にやめることができますので、やめたい気持ちになった場合は担当医師にお知らせください。参加を断ったり、途中でやめたからといって、担当医師との関係が気まづくなったり、治療が受けられなくなるなど不利益を受けることはありませんのでご安心ください。なお、研究への参加を中止した場合も、あなたのお体の安全確認のために定期的に診察や検査にご協力をお願いします。もし、定期的な診察や検査が続けられなくなった場合でも、それまでの記録は今後のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療のための貴重な資料となりますので、使用させていただきますようお願いいたします。

12. プライバシーは守ります

あなたのカルテや病院の記録など、プライバシーの保護には十分配慮します。この研究を通じて集められるあなたに関する記録は、あなたのお名前などの個人情報とはわからないようになっていきますし、研究の管理者、専任のデータ管理者以外の目にふれることはありません。

この研究の結果は学会発表や論文として報告しますが、そのときもあなたのお名前やその他の個人を特定できる情報は使用しません。また、この研究の質を保証することを目的に限られた第三者があなたのおカルテや病院の記録を拝見させていただく場合がありますが、あなたのプライバシーの保護には十分配慮しますのでご安心ください。

13. 費用について

この研究は通常の診療の範囲内で行われますので、処方される薬や検査は健康保険およびあなた自身によって支払われることとなります。

14.健康被害が生じた場合の治療と補償について

この研究に参加して治療を受けた結果、あなたに何らかの健康被害が生じたときは、必要に応じ適切な治療を行います。そのためにかかる費用は、あなたの健康保険とあなた自身によって支払われることとなります。病院や製薬会社からの補償はありません。

15.研究に参加する場合に協力していただきたいこと

あなたが現在受けている治療がありましたら、担当医師にその内容をお知らせください。また、この研究に参加中に新たに他の病気などで別の病院にかかる場合や治療が変わった場合にもすぐに担当医師まで連絡をお願いします。その他、何かいつもと違う症状が出た場合にもすぐに連絡をお願いします。

内服、診察、検査のスケジュールを守ってください。もし、決められた日に来院できなくなった場合には、早めに連絡をいただければ可能な範囲で来院日を変更します。

また、この説明文書と同意書の控えは保管してください。

16.この研究の組織と研究責任者について

この研究は、厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」のうち「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同臨床試験と臨床試験体制整備」（主任研究者：吉川徳茂，和歌山県立医科大学小児科）により、全国の大学や病院が共同で行っており、研究責任者は本田雅敬（東京都立八王子小児病院，電話：0426-24-2255）です。

この研究は、あなたの病院の倫理審査委員会で承認を受けており、患者さんの権利が守られていることや医学の発展に役立つ情報が得られることなどが検討され、問題のないことが確かめられています。

17.担当医師の連絡先

この研究についてわからないことや不安なことがあればいつでもお尋ねください。あなたの担当医師と研究責任医師の氏名、連絡先は下記の通りです。

担当医師：

研究責任医師：

電話番号：