

- (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・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。
- (5) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (6) 副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤と併用する場合は、**過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫発生の可能性がある**ので、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) ベーチェット病患者において、神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。

3. 相互作用

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

** (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるため併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス（プロGRAF）	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるため併用しないこと。	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）	ピタバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、ピタバスタチンの血漿中の濃度が上昇（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 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプテン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン チクロピジン トログリタゾン 抗てんかん剤 フェニバルピタール フェニトイン カルバマゼピン	本剤の血中濃度が下降することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。

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

4. 副作用

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

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

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

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

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

(承認時まで及び1991年11月4日までの集計)

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

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

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%)、歯肉肥厚24件(6.6%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

乾癬 1,439例中、何らかの副作用が報告されたのは384例(26.7%)で、主なものは血圧上昇107件(7.4%)、腎機能障害57件(4.0%)、多毛44件(3.1%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

再生不良性貧血、赤芽球癆 54例中、何らかの副作用(臨床検査値異常を除く)が報告されたのは24例(44.4%)で、主なものは多毛6件(11.1%)、嘔気6件(11.1%)、浮腫4件(7.4%)等であった。

(承認時までの集計)

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

* **心移植、肺移植**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みられる。尿管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。)また、器質的な腎障害(尿管管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等)があらわれることがある。[移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤(「3. 相互作用」の項参照)との併用により起こりやすい。]

(頻度不明)

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

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

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

4) **神経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) 急性膵炎：急性膵炎（初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等）があらわれることがあるのでこのような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度：0.1%～5%未満）
- 7) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（頻度：0.1%未満）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 溶血性貧血（頻度不明）、血小板減少（0.1%～5%未満）：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明）
- 10) リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）：他の免疫抑制剤（副腎皮質ホルモン剤を除く）と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがある。（頻度不明）

(2) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症	—	発疹 ^{*)}	—
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）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕

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

7. 小児等への投与

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

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

- (3) 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（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炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

10. その他の注意

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

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

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

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

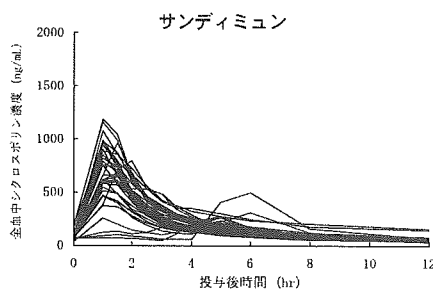
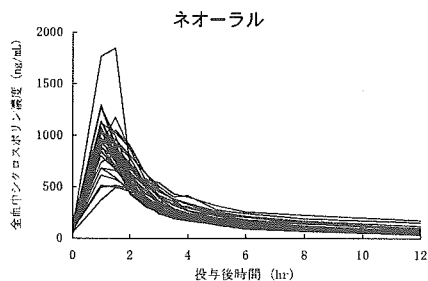
- (5) 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕

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

【薬物動態】

1. 血中濃度^{1~4)}

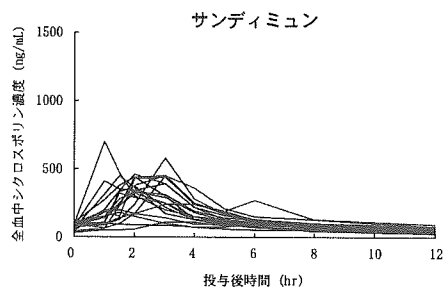
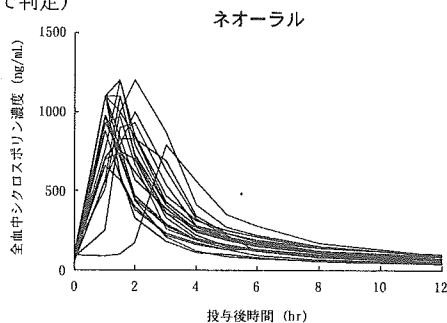
(1) 移植後腎機能の安定した18名の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、血中濃度の推移は図のようであった（本剤投与1～1.5時間後に全血中シクロスポリン濃度が約1,770～1,850ng/mLまで上昇した1例は、感染症の治療に用いた薬剤とシクロスポリンの薬物相互作用の影響が考えられたが原因は不明である）。また、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった。



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2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(BAU)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)。

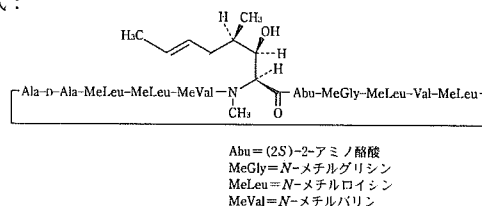
6. 乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。

7. 再生不良性貧血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:



一般名: シクロスポリン (Ciclosporin)

化学名: *cyclo* {-[(2S, 3R, 4R, 6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-6-octenoyl]-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-}

分子式: C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

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、トラフ値、AUC、Cmax、有効性及び安全性に関するデータが十分とは言い切れないことから、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 [SIMM06322]
- 6) Combalbert, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 17(2), 197, 1989 [SIMM08003]
- 7) Wood, A. J. et al. : Transplant. Proc. 15(4) (Suppl. 1/2), 2409, 1983 [SIMM00849]
- 8) Beveridge, T. : In : "Cyclosporin A" Ed. White, D. J. G. ; Elsevier Biomedical Press(1982) p35 [SIMM00315]
- 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 [SIMM30186]
- 15) Olivari, M. T. et al. : Circulation 82(5/Suppl. IV), 276, 1990 [SIMM11320]
- 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 [SIMM29876]
- 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

NOVARTIS DIRECT
☎ 0120-003-293
受付時間: 月~金 9:00~18:00
www.neoral.jp

(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

「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試験と臨床試験体制整備」
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

JSKDC02 説明同意文書使用の手引き

説明、同意の際の注意

1. 本説明文書と同意書は、かならず綴じてご使用ください。綴じる方法は各医療機関で統一してください。
2. 研究責任医師又は分担医師は、両親または法的保護者に十分に説明を行ってください
3. 記名捺印または署名と日付が記入された同意書のコピーと説明文書を綴じて、患者が本試験に参加する前に患者と両親または法的保護者に渡してください。同意書原本はカルテに保管してください。
4. 同意書を2部作成してそれぞれに記名捺印または署名を依頼することはできません。
5. 本試験で使用するコハク酸メチルプレドニゾンナトリウムは適応外使用である旨、患者と両親または法的保護者に説明し、カルテに記録してください。(2004年10月16日班会議決定事項)
6. 研究責任医師又は分担医師は、概ね7歳以上の小児患者に対し、患者が理解できる言葉や用語で十分な説明を行ってください。
7. 概ね16歳以上の患者には説明同意文書への記名捺印または署名と日付の記入を得てください。
8. 患者からの署名が得られない場合、あるいは本説明文書や小児用説明文書を用いずに口頭で了解が取れた場合は、両親または法的保護者が署名した本同意書の、「口頭で了解(意思確認)あり」の項目に✓してください。

**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
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りませんが、現在、免疫抑制薬やステロイド薬を併用する治療が行われています。しかし、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。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 人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. 研究で行う治療について

この研究で行う治療法は、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です。

これまでに、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の子ども患者さんで、シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法を行うか、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行うかを治療開始前の腎生検の結果で決めて治療すると、それぞれ 8-9 割ぐらゐの患者さんに効果がみられています。最近、治療開始前の腎生検の結果により腎不全に至る率が変わらないと報告されています。そこで、私たちは、腎生検の結果によって治療法を変えないでもよいかもしれないと考えています。

6. 研究の方法

(1) 治療の内容

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するシクロスポリン+プレドニゾロン併用療法か、メチルプレドニゾロン、シクロスポリン、プレドニゾロンの 3 つの薬で治療を開始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。

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、内服 2 時間後の血中濃度を測定しながら内服量を調節させていただきます。内服は 2 年間です。朝夕食前 15 分以上前に 1 日 2 回毎日内服します。できるだけ毎日同じ時間帯に内服して、内服後食事をするようにして下さい。

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、17 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。



治療



診察, 検査 ← 毎月 2 回 → ← 毎月 1 回 → ← 年に数回程度 →

腎生検

○ (23-27 ヶ月時)

(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 ヶ月目，以降 2 年間の治療終了まで 1 ヶ月ごとに行います。そのうち，治療開始後 2 ヶ月目，6 ヶ月目，15 ヶ月目には，シクロスポリンの血中濃度集中測定を行います。また，治療の効果を調べるための腎生検を，治療終了時点（治療開始後約 2 年）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。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は病気そのものによる合併症を起こしやすい病気です。高血圧，腎機能障害，感染症，血栓症などはステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の病気による合併症でも起こります。薬の副作用がネフローゼ症候群の合併症を悪化したり，起こしやすくしたりする可能性があります。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薬を使用します。

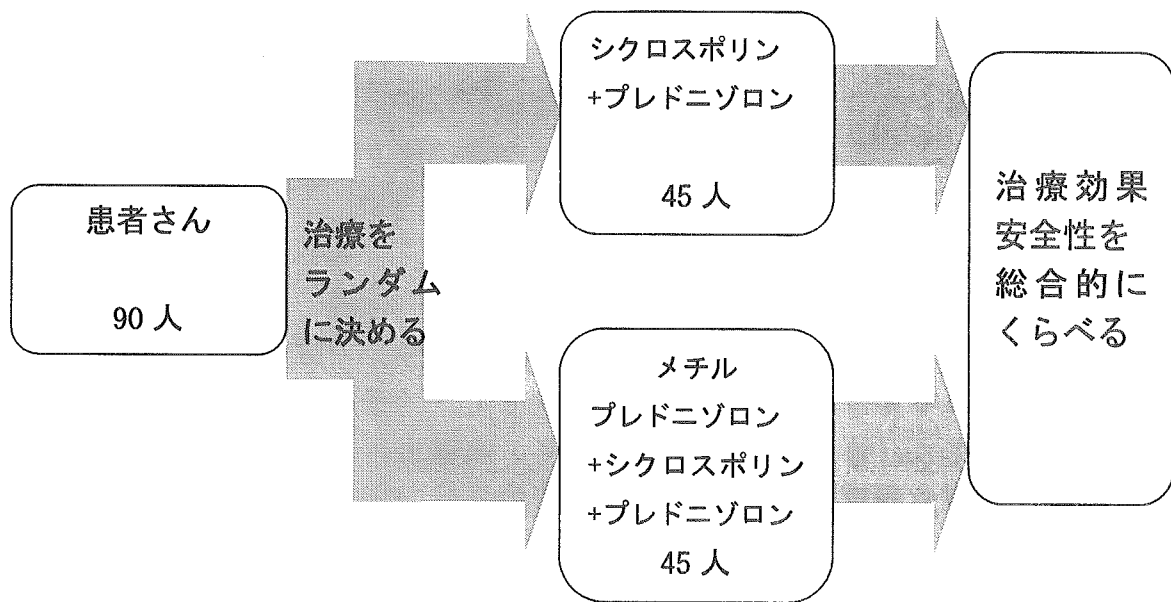
現在までのところ，シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法を受けたステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の子どもの患者さんでは，多毛，歯肉肥厚，高血圧，肥満，にきび，緑内障，けいれん，感染症，腎機能異常，肝機能異常などの副作用が報告されています。メチルプレドニゾロン+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法を受けたステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の子どもの患者さんでは，上記に加えて徐脈，気管支喘息，口腔内違和感，発汗異常などの副作用が報告されています。

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となります。



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こる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、ほかの免疫抑制薬とステロイド薬の併用療法を行うなど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に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「小児疾患臨床研究事業」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：

参考資料

シクロスポリン(添付文書より抜粋)

(1) 重大な副作用

1) 腎障害 2) 肝障害 3) 中枢神経障害 4) 神経ベーチェット病症状 5) 感染症
6) 急性膵炎 7) 血栓性微小血管障害 8) 溶血性貧血, 血小板減少 9) 横紋筋融解症
10) リンパ腫, リンパ増殖性疾患, 悪性腫瘍

(2) その他の副作用

過敏症	発疹
循環器	血圧上昇
血液	貧血, 白血球減少
消化器	消化器潰瘍, 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

プレドニゾン(添付文書より抜粋)

(1) 重大な副作用

1) 誘発感染症, 感染症の増悪 2) 続発性副腎皮質機能不全, 糖尿病 3) 消化管潰瘍, 消化管穿孔, 消化管出血 4) 膵炎 5) 精神変調, うつ状態, 痙攣 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 7) 緑内障, 後嚢白内障, 中心性漿液性網脈絡膜症, 多発性後極部網膜色素上皮症 8) 血栓症 9) 心筋梗塞, 脳梗塞, 動脈瘤 10) 硬膜外脂肪腫

(2) その他の副作用

過敏症	発疹等
内分泌系	月経異常等
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, 食欲亢進等
精神神経系	多幸感, 不眠, 頭痛, めまい等
筋・骨格	筋肉痛, 関節痛等
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌, 野牛肩, 窒素負平衡, 脂肪肝等
体液・電解質	浮腫, 血圧上昇, 低カリウム性アルカローシス等
眼	網膜障害, 眼球突出等

血液	白血球増多等
皮膚	ざ瘡, 多毛, 脱毛, 色素沈着, 皮下溢血, 紫斑, 線状, 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, 脂肪織炎等
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

メチルプレドニゾン(添付文書より抜粋)

(1) 重大な副作用

1) ショック 2) 心停止, 循環性虚脱, 不整脈 3) 感染症 4) 続発性副腎皮質機能不全 5) 骨粗鬆症, 骨頭無菌性壊死 6) 胃腸穿孔, 消化管出血, 消化性潰瘍 7) ミオパチー 8) 血栓症 9) 頭蓋内圧亢進, 痙攣 10) 精神変調, うつ状態 11) 糖尿病 12) 緑内障, 後嚢白内障, 中心性漿液性網脈絡膜症, 多発性後極部網膜色素上皮症 13) 気管支喘息 14) 心破裂 15) 膵炎 16) うつ血性心不全 17) 食道炎 18) カポジ肉腫 19) 筋断裂 20) 肝機能障害, 黄疸

(2) その他の副作用

内分泌	月経異常, クッシング様症状
消化器	嘔吐, 悪心
循環器	血圧降下, 血圧上昇, 徐脈
精神神経系	多幸症, 不眠, 頭痛
筋・骨格	関節痛, 筋力低下, 筋肉痛
脂質・蛋白質代謝	窒素負平衡
肝臓	脂肪肝
体液・電解質	浮腫, 低カリウム性アルカローシス, カリウム低下, ナトリウム貯留
眼	網膜障害, 眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	創傷治癒障害, 紫斑, ざ瘡, 発汗異常, 脂肪織炎, 皮膚菲薄化・脆弱化
過敏症	搔痒, 発疹, 紅斑
その他	発熱, 疲労感, 仮性脳腫瘍, しゃっくり

病院長

殿

臨床試験参加同意書

研究名：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

私は、上記研究について以下の説明を受け、説明文書を読み、よく理解しましたので研究に参加します。

- 研究の目的は、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が子どものステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に有効で安全かを調べること
- 研究での主な副作用は、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、徐脈、気管支喘息、嘔気、口内不快感、発汗異常などであること
- 研究への参加で得られる利益はネフローゼ症候群の症状改善の可能性があること
- 研究への参加は自由で、参加しなくても不利益を受けないこと
- 研究へ参加した場合でも、いつでもやめることができること
- 研究に参加しない場合でも、最善の治療を受けられること
- プライバシーや記録は守られること
- 研究に関連した健康被害については適切な治療が行われること
- 説明文書と同意書の控えは私自身で保存すること

患者さんご本人あるいは代諾者の方記入欄：

患者さんのお名前：

記入日： 西暦 年 月 日

代諾者の方の署名： (続柄：)

(保護者の方あるいは法的保護者)

署名日： 西暦 年 月 日

医師記入欄：

上記研究について説明しました。

医師の署名：

説明した日： 年 月 日

上記研究について同意が得られたことを確認しました。

医師の署名：

確認した日： 年 月 日

 口頭で了解(意思確認)あり 口頭で了解(意思確認)なし

JSKDC02 小児用説明文書・意思確認書使用の手引き

説明、意思確認の際の注意

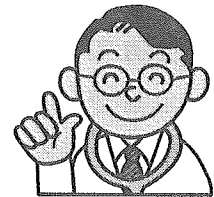
1. 本説明文書と意思確認書は、かならず綴じてご使用ください。綴じる方法は各医療機関で統一してください。
2. 研究責任医師又は分担医師は、概ね 7 歳以上の小児患者に対し、患者が理解できる言葉や用語で十分な説明を行ってください。
3. 本試験への参加を理解できる知的レベルにある患者では、両親や法的保護者とは別に本書への記名捺印または署名と日付の記入を得てください。
4. 研究責任医師又は分担医師は、記名捺印または署名と日付が記入された意思確認書のコピーと説明文書を綴じて、患者が本試験に参加する前に患者と代諾者に渡してください。意思確認書原本はカルテに保管してください。
5. 意思確認書を 2 部作成してそれぞれに記名捺印または署名を依頼することはできません。
6. 患者から署名が得られない場合、あるいは本説明文書を用いずに口頭で了解が取れた場合は、両親または法的保護者が署名した同意書の「口頭で了解(意思確認)あり」の項目に✓してください。

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
研究の説明と参加のお願い

1. はじめに

この説明文書は、あなたがかかっている病気、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するふたつの治療法のうち、どちらがよいかを調べる研究（臨床試験）について説明しています。あなたの今の病気の状態がこの研究の条件にちょうど合っていますので、この研究に参加していただけないか考えてほしいと思います。先生からの話を聞いて、この説明文書を読んだあとに保護者の方とよく相談をして、研究に参加するかどうかを考えてください。

この中でわからない言葉や書いてある意味がわからない場合は先生に質問してください。また、先生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。



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、腎臓の糸球体というところでタンパクが血液から尿にもれてしまう状態で、その結果からだがむくんでしまう病気のことをいいます。ネフローゼ症候群のうちステロイド薬の飲み薬に反応しないタイプをステロイド抵抗性ネフローゼ症候群といいます。あなたの病気はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群というタイプです。このような状態が長くつづくと腎不全などの命にかかわる合併症が起こることがあります。腎不全になると自分のからだの力だけでは十分に血液をきれいにすることができなくなりますので、透析や腎移植が必要となります。したがって、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群とわかったら、できるだけ早く治療して、腎臓を守ることがとても大事なのです。

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群がなぜ起こるのかはわかりませんが、現在、治療には免疫抑制薬やステロイド薬を組み合わせる方法が使われています。しかし、どのような治療法がより効果があり、安全なのかはまだあまりわかりません。私たちは、子どものステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して効果があり安全な少しでもよい治療法を研究して、たくさんの子どもの治療に役立て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、新しい治療法や新しい薬が本当に有効かどうか、また安全かどうかを、たくさんの人が使う前に少人数の人に実際に試してみる研究のことをいいます。新しい治療法や薬が必ずしもよいとは限らないため、慎重に研究を行って調べる必要があるのです。このような研究で効果があり、かつ安全とわかったら、たくさんの人に使われるようになります。いまある薬や治療法はみな、臨床試験に参加して下さった患者さんのご協力から生まれたものなのです。

今あなたに説明しているこの研究も臨床試験です。あなたと同じ病気の患者さんに同じお願いをして、全国で 26 病院の合計 90 人の方に参加していただく予定です。

あなたがこの研究に参加するかどうかは、あなたが自由に決めることができます。よく考えて、保護者の方とも相談して参加してもよいと思ったらこの説明文書の最後のページの意思確認書にお名前を書くか保護者の方に参加してもよいと伝えてください。

また、治療を始めたあとでもやめたくなくなったらいつでもやめることができます。参加をことわっても、途中でやめても、あなたがいやな思いをすることはありませんし、治療が受けられなくなったりしませんので安心して下さい。

4. 研究の目的

この研究では、「シクロスポリンとプレドニゾロンを飲む治療」と「メチルプレドニゾロンを点滴してシクロスポリンとプレドニゾロンを飲む治療」を比べて、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効果があるかを調べます。また、副作用（体に悪い作用）の程度についても調べて、安全かどうかを確認します。子どものステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するよりよい治療法を確かめるのがこの研究の目的です。

5. 研究で行う治療法について

この研究で使う薬は、免疫抑制薬の飲み薬のシクロスポリン（商品名：ネオオーラル）、ステロイド薬の飲み薬のプレドニゾロン（商品名：プレドニゾロン、ほか）、ステロイド薬の注射薬のメチルプレドニゾロン（商品名：ソルメドロール、ほか）です。あなたがこの研究に参加した場合、シクロスポリンとプレドニゾロンの 2 つの薬を飲む治療か、メチルプレドニゾロンの点滴をしてシクロスポリンとプレドニゾロンの 2 つの薬を飲む治療のどちらかを受けます。