

付録 3 試験治療終了後の治療

2 年間の試験治療終了後、再発を認めるまで無治療で観察する。再発した場合、頻回再発及びステロイド依存性の場合には、以下の治療を推奨する。頻回再発は、任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発を起こしたものとする。ステロイド依存性は、プレドニゾロン減量中あるいは中止後 14 日以内に再発を 2 回繰り返すものとする。

1. 再発の場合：プレドニゾロン投与計画

プレドニゾロン投与量 1) から開始し、順次 4) まで漸減して中止する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。

- 1) 2.0mg/kg/日分 3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまで
(体重 40kg 以上では 80 mg/日)
- 4 週間の投与で尿蛋白陰性に至らない場合は順次投与量 2) 3) へ漸減する。
- 2) 2.0mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 2 週間(体重 40kg 以上では 80 mg/回)
- 3) 1.0mg/kg/日 隔日朝 1 回投与 2 週間
- 4) 0.5mg/kg/日 隔日朝 1 回投与 2 週間

2. 頻回再発、ステロイド依存性の場合：シクロスポリン又はシクロホスファミド

2.1 シクロスポリン投与計画

プレドニゾロン投与による寛解後、シクロスポリンを開始する。開始から 6 ヶ月間はシクロスポリン血中トラフ値 1) を目標に投与量を調節し、7 ヶ月時から血中トラフ値 2) を目標に投与量を調節する。

治療期間	シクロスポリン血中トラフ値の目標値
1-6 ヶ月目	80-100 ng/mL
7-24 ヶ月目	60-80 ng/mL
25 ヶ月目-	漸減中止

2.2 シクロホスファミド投与計画

プレドニゾロン投与による寛解後、シクロホスファミドを開始する。

- 1) 2.5mg/kg/日 1 日 1 回 連日投与 8-12 週間

3. シクロスポリン又はシクロホスファミド投与中の再発に対するプレドニゾロン投与計画

プレドニゾロン投与量 1) から開始し、順次 4) まで漸減して中止する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。

- 1) 2.0 mg/kg/日分 3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまで
(体重 40kg 以上では 80 mg/日)
- 4 週間の投与で尿蛋白陰性に至らない場合は順次投与量 2) 3) へ漸減する。
- 2) 2.0 mg/kg/日 隔日朝 1 回投与 2 週間(体重 40kg 以上では 80 mg/回)
- 3) 1.0 mg/kg/日 隔日朝 1 回投与 2 週間
- 4) 0.5 mg/kg/日 隔日朝 1 回投与 2 週間

付録 4 思春期の段階

1) 男児

思春期前：Prader の睾丸測定器 (orchidometer) で睾丸両側 3mL 未満

思春期：Prader の睾丸測定器で睾丸片側 3mL 以上、かつ直前 1 年間の身長増加が 1cm/年以上

思春期後：直前 1 年間の身長増加が 1cm/年未満

2) 女児

思春期前：Tanner stages 1 度の乳房発育

思春期：Tanner stages 2 度以上の乳房発育、かつ直前 1 年間の身長増加が 1cm/年以上

思春期後：直前 1 年間の身長増加が 1cm/年未満

付録 5 Tanner stages

1) 恥毛

1 度 恥毛なし

2 度 陰茎基部ないし陰唇周囲に長いやや着色した軟らかい毛をまばらに認める

3 度 毛はかなり濃く密となり、ちぢれの度を増し、恥骨結合までまばらに広がる

4 度 成人型に近いが大腿内側に広がることはない

5 度 成人型

2) 男子外陰部

1 度 思春期前

2 度 睾丸と陰囊は大きさを増し、陰囊に色素沈着を認めるようになる

3 度 睾丸と陰囊はさらに大きくなり、陰茎もその大きさを増す

4 度 陰茎は太く大きくなり、陰囊、睾丸もさらに大となり、陰囊は色素を増し濃くなる

5 度 成人型

3) 乳房

1 度 思春期前

2 度 乳房と乳頭が小さな隆起をつくり、乳頭輪も大きさを増す

3 度 乳房と乳頭輪はさらに大きくなるが、両者の同一平面上にある

4 度 乳房の上に乳頭と乳頭輪がさらに高まって第 2 の隆起をつくる

5 度 乳頭だけが隆起して、乳頭輪と乳房は同一平面上にある (成人型)

別紙1 JSKDC03 研究実施体制

1) JSKDC03 研究代表者

飯島 一誠 国立成育医療センター腎臓科 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL: 03-3416-0181 FAX: 03-3416-2222 E-mail: iijima-k@ncchd.go.jp

2) JSKDC 効果安全性評価委員会

ただし、効果安全性評価委員は患者の診療に直接関与しない。

五十嵐 隆 東京大学大学院医学系研究科小児科学

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL: 03-5800-8821 FAX: 03-3816-4108 E-mail: iga7400@mxq.mesh.ne.jp

伊藤 拓 日本児童家庭文化協会 〒151-0061 東京都渋谷区初台 1-32-25

TEL: 03-5365-1422 FAX: 03-5365-1435 E-mail: ito-z8@nifty.com

大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL: 03-5841-3518 FAX: 03-3814-2779 E-mail: ohashi@epistat.m.u-tokyo.ac.jp

3) JSKDC プロトコル委員会

池田 昌弘 東京都立清瀬小児病院腎内科

中村 秀文 国立成育医療センター治験管理室

本田 雅敬 東京都立八王子小児病院

矢田 菜穂子 和歌山県立医科大学小児科

4) JSKDC データセンター

日本臨床研究支援ユニット

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル 2F

TEL: 03-5298-8551 FAX: 03-5298-8535

データ管理・統計解析・監査責任者: 大橋 靖雄 日本臨床研究支援ユニット

5) JSKDC 研究事務局

和歌山県立医科大学小児科

〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1 TEL: 073-441-0633 FAX: 073-444-9055

事務局責任者: 中西 浩一 和歌山県立医科大学小児科

別紙2 JSKDC 実施医療機関と研究責任医師

実施医療機関の名称及び所在地	研究責任医師の氏名及び役職名
足利赤十字病院小児科 〒326-0808 足利市本城 3-2100	小林 靖明 部長
大阪赤十字病院小児科 〒543-8555 大阪市天王寺区筆ヶ崎町 5-30	住本 真一 副部長
大阪大学大学院医学系研究科小児科学 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2	中島 滋郎 講師
大阪府立母子保健総合医療センター腎・代謝科 〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840	里村 憲一 部長
鹿児島市立病院小児科 〒892-8580 鹿児島市加治屋町 20-17	宗 秀典 医員
関西医科大学小児科 〒570-8506 大阪府守口市文園町 10-15	金子 一成 教授
近畿大学小児科 〒589-8511 大阪府狭山市大野東 377-2	竹村 司 教授
熊本大学医学部小児科 〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1	仲里 仁史 助手
熊本中央病院小児科 〒862-0965 熊本市田迎町田井島 1-5-1	古瀬 昭夫 部長
慶應義塾大学小児科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35	栗津 緑 講師
高知大学医学部小児思春期医学教室 〒783-8505 南国市岡豊町小蓮	藤枝 幹也 助教授
神戸大学大学院医学系研究科小児科学 〒657-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1	野津 寛大 助手
公立豊岡病院小児科・新生児科 〒668-8501 兵庫県豊岡市戸牧 1094	港 敏則 部長
公立福生病院小児科 〒197-8511 福生市加美平 1-6-1	松山 健 副院長
国立成育医療センター腎臓科 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1	飯島 一誠 医長
国立病院機構千葉東病院小児科 〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673	倉山 英昭 副院長
埼玉県立小児医療センター腎臓科 〒339-8551 埼玉県さいたま市岩槻区馬込 2100 番地	藤永周一郎 科長
静岡県立こども病院腎臓内科 〒420-0953 静岡市漆山 860	和田 尚弘 医長
順天堂大学練馬病院小児科 〒177-0033 東京都練馬区高野台 3-1-10	大友 義之 助教授
駿河台日本大学病院小児科 〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13	高橋 昌里 科長
東海大学医学部専門診療学系小児科 〒159-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143	新村 文男 講師
東京女子医科大学腎臓病総合医療センター小児科 〒162-0054 東京都新宿区河田町 8-1	服部 元史 助教授
東京大学大学院医学系研究科小児科学 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1	関根 孝司 講師
東京都立清瀬小児病院腎内科 〒204-8567 東京都清瀬市梅園 1-3-1	池田 昌弘 医長
東京都立八王子小児病院小児内科 〒193-0931 東京都八王子市台町 4-33-13	本田 雅敬 副院長
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学 〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15	香美 祥二 教授
獨協医科大学病院小児科 〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880	大和田葉子 助手
新潟大学医歯学総合病院 小児科 〒951-8510 新潟市旭町通 1 番町 757	池住 洋平 助手
姫路赤十字病院小児科 〒670-8540 兵庫県姫路市下手野 1 丁目 12-1	浜平 陽史 医員
兵庫医科大学小児科 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1	服部 益治 教授

実施医療機関の名称及び所在地	研究責任医師の氏名及び役職名
兵庫県立こども病院腎臓内科 〒654-0081 兵庫県神戸市須磨区高倉台 1-1-1	田中亮二郎 医長
福岡市立こども病院・感染症センター腎疾患科 〒810-0063 福岡市中央区唐人町 2-5-1	郭 義胤 部長
福岡赤十字病院小児科 〒815-8555 福岡市南区大楠 3-1-1	波多江 健 副部長
北海道大学大学院医学系研究科小児科学 〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目	佐々木 聡 助手
横浜市立大学医学部付属市民総合医療センター 〒232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57	伊藤 秀一 助手
和歌山県立医科大学小児科 〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1	中西 浩一 講師

JSKDC 03 試験治療変更理由書

頻回再発型ネフローゼ症候群のなかには、プレドニゾロン連日投与から隔日投与に変更して間もなく再発を繰り返す疾患活動性の高い一群（ステロイド依存性ネフローゼ症候群）が存在する。

現在の研究実施計画書では、

0.5.1 試験開始直前の再発に対するプレドニゾロン投与計画：高値調節群、低値調節群共通
プレドニゾロンは下記に従って投与法1) から順次投与法4) まで漸減して中止する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重より計算する。

- 1) 2.0 mg/kg/日分3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性3日間確認するまで
(最大投与量 80 mg/日)
- 2) 2.0 mg/kg/回 隔日朝1回投与 14日間 (最大投与量 80 mg/回)
- 3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝1回投与 14日間 (最大投与量 40 mg/回)
- 4) 0.5 mg/kg/回 隔日朝1回投与 14日間終了後中止 (最大投与量 20 mg/回)

と規定されているが、プレドニゾロン連日投与の期間を下線のごとく「尿蛋白陰性3日間確認するまで」と限定すると、上記のような疾患活動性の高い症例では、シクロスポリン導入前あるいは導入直後に再発する可能性が極めて高く、実際には、ステロイド連日投与の期間を28日間程度としていることが多いために登録できない症例があることが明らかとなった。

そこで、上記のような症例を登録可能にするために、平成17年11月6日の厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）「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研究と臨床試験体制整備」班 平成17年度第一回班会議で議論した結果、下記の二重下線の記載を追加することとした。

0.5.1 試験開始直前の再発に対するプレドニゾロン投与計画：高値調節群、低値調節群共通
プレドニゾロンは下記に従って投与法1) から順次投与法4) まで漸減して中止する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重より計算する。

- 1) 2.0 mg/kg/日分3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性3日間確認するまで*
(最大投与量 80 mg/日)
- 2) 2.0 mg/kg/回 隔日朝1回投与 14日間 (最大投与量 80 mg/回)
- 3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝1回投与 14日間 (最大投与量 40 mg/回)
- 4) 0.5 mg/kg/回 隔日朝1回投与 14日間終了後中止 (最大投与量 20 mg/回)

* 2.0 mg/kg/日分3 連日投与期間は、試験紙法で尿蛋白陰性3日間確認するまでを推奨する。
ただし、2.0 mg/kg/日分3 連日投与28日間以内の投与例も登録可能とする。

JSKDC 03 研究代表者

国立成育医療センター腎臓科医長

飯島一誠

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)

ネオーラル®内用液
 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
 Neoral®

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

シクロスポリン製剤

【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)
- **4. ビタバスタチン投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)

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

神経バチエット病の患者〔神経バチエット病症状の悪化が報告されている。〕

【組成・性状】

ネオーラル内用液	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。

ネオーラル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		
ネオーラル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		
ネオーラル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: 8.9mm 短径: 6.7mm 重量: 0.2g		
大きさ(約)	長径: 14mm 短径: 8.2mm 重量: 0.4g		
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) サンディミュンを用いている患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として1：1の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを用いる時の投与量）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) 脾機能障害のある患者〔脾機能が悪化するおそれがある。〕
 - (5) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕
 - (6) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
 - (7) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕
 - (8) PUVA療法中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
 - (9) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
 - (10) 低出生体重児、新生児又は乳児（「7. 小児等への投与」の項参照）
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。

- (2) 本剤からサンディミュンへの切り換えは、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・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 (GOT)、ALT (GPT)、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。
- (5) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (6) 副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。
- (7) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。
- (8) 全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
- (9) ベーチェット病患者において、神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。

3. 相互作用

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

** (1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス (プロGRAF)	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン (リパロ)	ピタバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、ピタバスタチンの血漿中の濃度が上昇 (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性腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等	高カリウム血症があらわれるおそれがあるため、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%)、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

- 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見られる。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。

- 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)

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

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

(2) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症	—	発疹 ^{注)}	—
循環器	血圧上昇	—	—
血液	—	貧血、白血球減少	—
消化器	—	消化管潰瘍、悪心・嘔吐、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	—
皮膚	多毛	—	—
精神神経系	末梢神経障害	振戦、頭痛、しびれ、めまい	眠気、異常感覚
代謝異常	—	糖尿・高血糖、高カリウム血症、高尿酸血症、高脂血症、低マグネシウム血症	体液貯留
感覚器	—	耳鳴	視力障害、難聴
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%）、AI-P上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、AI-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

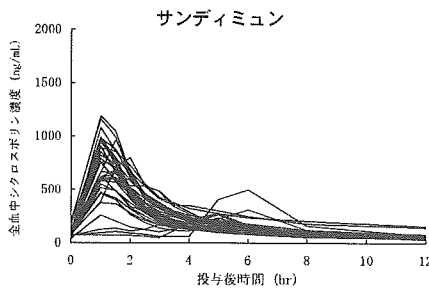
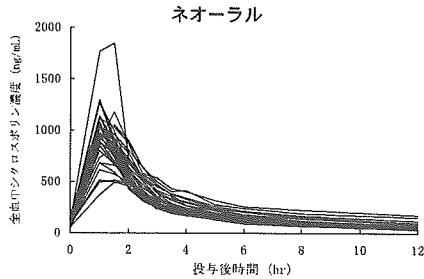
- (1) 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。
- (2) 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。
- (3) サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホル®EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。
- (4) 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1年以上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)}

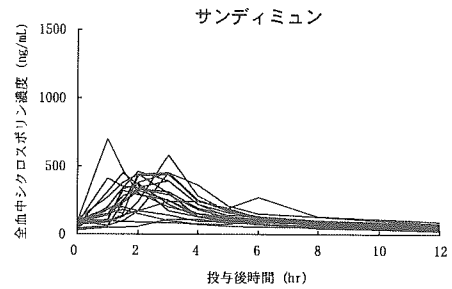
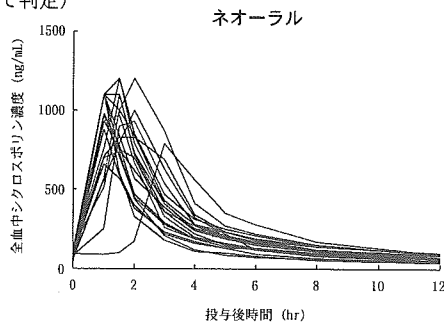
(1) 移植後腎機能の安定した18名の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、血中濃度の推移は図のようであった（本剤投与1～1.5時間後に全血中シクロスポリン濃度が約1,770～1,850ng/mLまで上昇した1例は、感染症の治療に用いた薬剤とシクロスポリンの薬物相互作用の影響が考えられたが原因は不明である）。また、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった。



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
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
Tmax (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
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
Tmax (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。（外国人のデータ）

* 4. 肺移植における拒絶反応の抑制^{6,17)}

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. ネフローズ症候群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。

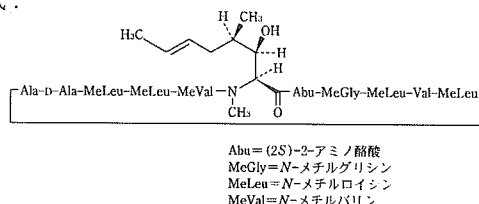
1. 本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する(マウス脾細胞 *in vitro*)。
2. 本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている(マウス脾細胞 *in vitro*, *ex vivo*)。
3. 本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている(ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*)。

* 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(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】

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

01.D

** 2003 年 2 月改訂 (第 8 版, 使用上の注意の項の自主改訂)

* 2002 年 8 月改訂

貯 法: 気密容器・室温保存

使用期限: 外箱等に表示 (使用期間 5 年)

日本標準商品分類番号

872456

合成副腎皮質ホルモン剤

日本薬局方 プレドニゾン錠

指定医薬品, 要指示医薬品^{注1)}

プレドニゾン錠 5mg^①

Predonine[®]

シオノギ製薬

	①
承認番号	16000AMZ01740
薬価収載	1957 年 4 月
販売開始	1956 年 3 月
再評価結果	1992 年 6 月

【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)】


- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 後嚢白内障の患者 [症状が増悪することがある。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]

【組成・性状】*

1. 組成

販売名	プレドニゾン錠 5mg
成分・含量 (1 錠中)	プレドニゾン 5mg
添加物	乳糖, トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセル ロース, カルメロースカルシウム, ステアリン酸マグネ シウム, タルク, 黄色 5 号

2. 性状

販売名	プレドニゾン錠 5mg
性状・剤形	うすいだいだい色の素錠で, においはない。
外形	 表面 裏面 側面
大きさ	直径 約 5.0mm 厚さ 約 2.3mm
平均重量	約 0.05g
識別コード	① 341 : 5

【効能・効果】

1. 内科・小児科領域

- 内分泌疾患: 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
- リウマチ疾患: 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
- 膠原病: 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
- 腎疾患: ネフローゼ及びネフローゼ症候群
- 心疾患: うっ血性心不全
- アレルギー性疾患: 気管支喘息, 喘息性気管炎 (小児喘息
性気管支炎を含む), 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: 重症感染症 (化学療法と併用する)
- 血液疾患: 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
- 消化器疾患: 限局性腸炎, 潰瘍性大腸炎
- 重症消耗性疾患: 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)
- 肝疾患: 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) (ただし, 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)
- 肺疾患: サルコイドーシス (ただし, 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
線肺炎を含む)
- 結核性疾患 (抗結核剤と併用する)
肺結核 (粟粒結核, 重症結核に限る), 結核性髄膜炎, 結核性
胸膜炎, 結核性腹膜炎, 結核性心臓炎
- 神経疾患: 脳脊髄炎 (脳炎, 脊髄炎を含む) (ただし, 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
不十分なと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, 脊髄網膜炎
- 悪性腫瘍: 悪性リンパ腫 (リンパ肉腫症, 網膜肉腫症, ホジ
キン病, 皮膚網膜症, 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
- その他の内科的疾患: 特発性低血糖症, 原因不明の発熱

注 1) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

(1)

2. 外科領域：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）
3. 整形外科領域：強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）
4. 産婦人科領域：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
5. 泌尿器科領域：前立腺癌（他の療法が無効な場合），陰茎硬結
6. 皮膚科領域：

△印の付されている効能・効果に対しては，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。

△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・皮膚炎等）（ただし，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）（ただし，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），△毛孔性紅色皰癬疹（重症例に限る），△扁平苔癬（重症例に限る），△毛性浮腫性硬化症，紅斑症（△多形滲出性紅斑，結節性紅斑）（ただし，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），ウェーバークリスチャン病，皮膚粘膜眼症候群（開口部びらん性外皮膚症，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），デュー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（ヘブラ紅色皰癬疹を含む），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（急性痘瘡様苔癬状皰癬疹を含む），潰瘍性慢性膿皮症，新生児スクレレーマ
7. 眼科領域：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，眼窩炎症性偽腫瘍，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
8. 耳鼻咽喉科領域：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

【用法・用量】

通常，成人にはプレドニゾンとして 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】** . *

1. 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。（「薬物動態」の項参照）]
- (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。（「薬物動態」の項参照）]
- (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」及び「薬物動態」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ので留意すること。
- 4) 連用後，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 か月以内の患者では，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又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

- (1) 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。	バルビツール誘導体，フェニトイン，リファンピシンはチトクローム P-450 を誘導し，本剤の代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。	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。	本剤は尿管でのカリウ ム排泄促進作用がある。
活性型ビタミン D ₃ 製 剤 アルファカルシドー ル等	高カルシウム血症、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 ₃ 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。	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 臭化バンクロニウ 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

再評価結果における安全性評価対象例 2299 例中、副作用は 512 例 (22.27%) に認められた。主なものは、満月様顔貌が 110 件等であった¹⁾。

(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、痙攣 (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 (頻度不明)：連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障 (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。

種類\頻度	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	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	多幸症、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

注1：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、後嚢白内障、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。〔「薬物動態」の項参照〕

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²⁾ 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、更には穿孔をお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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 健康成人、肝機能障害患者及び腎機能障害患者 (参考)

健康成人、肝機能障害患者及び腎機能障害患者にプレドニゾン 1mg をエタノール 0.25mL で溶解し、生理食塩液 30mL を加えて静注したときの薬物動態パラメータを表 1 に示す³⁾。

プレドニン錠 (4)

表 1 薬物動態パラメータ

対象	n	T _{1/2} (hr)	MCR ^{注1} (L/day・m ²)
健康成人	16	2.5 ± 0.7	75 ± 25
慢性肝疾患患者	20	3.0 ± 0.7	61 ± 14
慢性腎不全患者	16	3.7 ± 1.2 ^{注2}	47 ± 22 ^{注2}

注1: metabolic clearance rate

注2: 健康成人と有意差あり p < 0.01 (t検定)

(測定法: RIA) (mean ± S.D.)

(2) 健康成人と高齢者

(参考)

健康成人と高齢者にプレドニゾン* 0.8mg/kg を単回経口投与したときのプレドニゾンの薬物動態パラメータを表 2 に示す⁴⁾。(外国人によるデータ)

*プレドニゾンは主として肝で急速にプレドニゾンに変換され活性型となる。

表 2 プレドニゾン薬物動態パラメータ

対象	n	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	CL (mL/min・kg)
健康成人	19	0.648 ± 0.115	1.283 ± 0.700	2.74 ± 0.39
高齢者	12	0.735 ± 0.089 ^{注1}	1.100 ± 0.800	2.04 ± 0.28 ^{注1}

注1: 健康成人と有意差あり p < 0.01 (t検定)

(測定法: HPLC) (mean ± S.D.)

2. 代謝

(1) 代謝物

- 健康成人 3 例に ¹⁴C- 標識プレドニゾン 30mg を経口投与したとき、尿中に排泄された総放射活性の 33 ~ 42% が未変化体、12 ~ 29% が 6β- 水酸化体であった⁵⁾。
- 強皮症患者 1 例に ¹⁴C- 標識プレドニゾン 4mg を経口投与したとき、尿中に未変化体、プレドニゾン、20- ジヒドロ体、6β- 水酸化体、6β- 水酸化 -20- ジヒドロ体の存在が確認された⁶⁾。(外国人によるデータ)

(2) 代謝酵素

プレドニゾンの一部は C-6 位が代謝され 6β- 水酸化体になる。その主な代謝酵素はチトクローム P-450 3A4 である^{7),8)}。

(3) 初回通過効果

慢性肝疾患患者及び肝結紮患者の C_{max} 及び T_{max} は健康成人と有意な変化を認めなかった。プレドニゾン内服時の初回通過効果は臨床重要ではないことが示唆された⁹⁾。(外国人によるデータ)

3. 排泄

健康成人 3 例に ¹⁴C- 標識プレドニゾン 30mg を経口投与したとき、7 日間で総放射活性の 42 ~ 75% が尿中に排泄された⁵⁾。

4. その他

血漿蛋白結合率: 90 ~ 95%

【臨床成績】

再評価結果における有効性評価対象例は 2351 例であり、有効率は 69.5% (1633 例) であった¹⁾。

【薬効薬理】

薬理作用

プレドニゾンは合成糖質副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用のほか、広範囲にわたる代謝作用を有する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: プレドニゾン (JAN) [日局]

Prednisonone

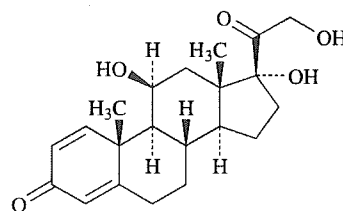
化学名: 11β, 17, 21-Trihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione

PT 49 DA

分子式: C₂₁H₂₈O₅

分子量: 360.44

化学構造式:



性状: 白色の結晶性の粉末で、においはない。

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。

融点: 約 235 °C (分解)

分配係数: 35.48 [pH7, 1- オクタノール / 緩衝液]

【包装】

5mg 錠: 瓶 500 錠
PTP100 錠 (20 錠 × 5),
PTP500 錠 (20 錠 × 25)

【主要文献及び文献請求先】

- [文献請求番号]
- 塩野義製薬集計; 大内道夫ほか: 内科の領域, 7(2), 79(1959) を含む計 180 文献 [195900099]
 - Blackburn, W.R. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 92(2), 234 (1965) [196500195]
 - Kawai, S. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 60(5), 848 (1985) [198503953]
 - Stuck, A.E. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 43(4), 354 (1988) [198802202]
 - 中川卓雄: J. Kyoto Pref. Univ. Med., 81(3), 145 (1972) [197200400]
 - Vermeulen, A.: J. Endocrinol., 18, 278 (1959) [195900090]
 - 千葉寛: 治療, 76(9), 2214 (1994) [199401231]
 - 宮崎達男: ステロイドホルモン (清水直容編), pp. 50-51, 中外医学社, 東京 (1988)
 - Bergrem, H. et al.: Scand. J. Gastroenterol., 18, 273 (1983) [198302390]

塩野義製薬株式会社 問合わせ先 プレドニン係
〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

発売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

製造元

武州製薬株式会社

〒 350-0801 埼玉県川越市大字竹野 1 番地

®: 登録商標

JSKDC03 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ロ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。

**頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象とした
シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値による投与量調節法の
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、シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値による調節法のうち、高値調節法と低値調節法のどちらが子どもの頻回再発型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りますので、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、頻回再発型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再発を何度も繰り返すタイプを頻回再発型ネフローゼ症候群といいます。あなたの病気は頻回再発型ネフローゼ症候群に分類されます。頻回再発型ネフローゼ症候群では、肥満、成長障害、高血圧、骨粗鬆症などのステロイド薬による副作用がみられやすくなります。

ネフローゼ症候群の原因はわかりませんが、頻回再発型ネフローゼ症候群では、再発を防ぎ、ステロイド薬から離脱する目的で、免疫抑制薬を使用します。海外では、シクロホスファミドという免疫抑制薬が第 1 選択薬とされていますが、性腺障害などの副作用が起こるおそれがあること、また、わが国ではネフローゼ症候群に保険適応がないことから使いづらくなっています。

わが国では、頻回再発型ネフローゼ症候群の子どもの患者さんに、シクロスポリンという免疫抑制剤をその血中濃度を調節して使用しています。頻回再発型ネフローゼ症候群の子どもの患者さんに、内服前の血中濃度値でシクロスポリンの内服量を調節すると、9 割くらいの患者さんで再発を抑える効果がみられていますが、2 割くらいの患者さんに腎障害がみられています。