

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

免疫抑制剤
アマドラ[®]カプセル 10mg
アマドラ[®]カプセル 25mg
アマドラ[®]カプセル 50mg
 AMADRA[®]
 シクロスポリンカプセル

剤形	軟カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	アマドラカプセル 10mg : 1 カプセル中日本薬局方シクロスポリン 10mg 含有 アマドラカプセル 25mg : 1 カプセル中日本薬局方シクロスポリン 25mg 含有 アマドラカプセル 50mg : 1 カプセル中日本薬局方シクロスポリン 50mg 含有
一般名	和名 : シクロスポリン 洋名 : Ciclosporin
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 : アマドラカプセル 10mg : 2006 年 2 月 17 日 アマドラカプセル 25mg : 2005 年 3 月 7 日 アマドラカプセル 50mg : 2005 年 3 月 7 日 薬価基準収載・発売年月日 アマドラカプセル 10mg : 2006 年 7 月 7 日 アマドラカプセル 25mg : 2005 年 7 月 8 日 アマドラカプセル 50mg : 2005 年 7 月 8 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 東洋カプセル株式会社 販売元 : 沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬情報センター TEL : フリーダイヤル 0120-381-999 FAX : 06-6394-7355 医療関係者向けホームページ http://med.sawai.co.jp

本 IF は 2011 年 10 月改訂の添付文書に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。

医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	20
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	20
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	20
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	22
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	26
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	9. 高齢者への投与	27
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	27
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	28
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	28
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	28
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	28
IV. 製剤に関する項目（内用剤）	4	16. その他	28
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	29
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	29
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	5	2. 毒性試験	29
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	30
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	1. 規制区分	30
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	2. 有効期限又は使用期限	30
7. 溶出性	6	3. 貯法・保存条件	30
8. 生物学的試験法	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	30
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	5. 承認条件等	30
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	6. 包装	30
11. 力価	9	7. 容器の材質	30
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	8. 同一成分・同効薬	30
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	10	9. 国際誕生年月日	30
14. その他	10	10. 製造輸入承認年月日及び承認番号	30
V. 治療に関する項目	11	11. 薬価基準収載年月日	30
1. 効能又は効果	11	12. 効能又は効果追加，用法及び用量追加等の年月日及びその内容	31
2. 用法及び用量	11	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	31
3. 臨床成績	13	14. 再審査期間	31
VI. 薬効薬理に関する項目	14	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	16. 各種コード	31
2. 薬理作用	14	17. 保険給付上の注意	31
VII. 薬物動態に関する項目	15	XI. 文献	32
1. 血中濃度の推移・測定法	15	1. 引用文献	32
2. 薬物速度論的パラメータ	18	2. その他の参考文献	32
3. 吸収	18	XII. 参考資料	32
4. 分布	18	XIII. 備考	32
5. 代謝	19		
6. 排泄	19		
7. 透析等による除去率	19		

I. 概要に関する項目

<p>1. 開発の経緯</p>	<p>シクロスポリンは 1970 年、白癬菌 <i>Trichodema polysporum</i> の培養液より得られた、11 個のアミノ酸からなるポリペプチドである。当初抗生物質として検討されたが、後に免疫抑制剤として認められた。¹⁾</p> <p>アマドラカプセル 10mg、アマドラカプセル 25mg、アマドラカプセル 50mg は後発医薬品として医薬発第 481 号 (平成 11 年 4 月 8 日) に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を行い承認申請を実施し、アマドラカプセル 25mg 及びアマドラカプセル 50mg は 2005 年 3 月に承認を得て、2005 年 7 月に上市した。また、アマドラカプセル 10mg は 2006 年 2 月に承認を得て、2006 年 7 月に上市した。</p> <p>2006 年 10 月に「再生不良性貧血 (重症)、赤芽球癆」の適応追加を行った。(アマドラカプセル 25mg、アマドラカプセル 50mg)</p> <p>また、2007 年 2 月に「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)」の適応追加を行った。</p> <p>更に、2009 年 8 月に「全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)」の適応追加を行った。</p> <p>2011 年 10 月には「心移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制」の適応追加を行った。</p>
<p>2. 製品の治療学的・製剤学的特性</p>	<p>崩壊、吸収においてバラつきが少なく、安定した薬物動態が得られるよう設計された軟カプセル剤である。</p> <p>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。²⁾</p> <p>効能・効果は</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制 ・ 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ・ ベーチェット病 (眼症状のある場合) ・ 尋常性乾癬 (皮疹が全身の 30% 以上に及ぶものあるいは難治性の場合)、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬 ・ 再生不良性貧血 (重症)、赤芽球癆 ・ ネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合) ・ 全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合) <p>である。</p> <p>重大な副作用として、腎障害、肝障害、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害、神経ベーチェット病症状、感染症、進行性多巣性白質脳症 (PML)、BK ウイルス腎症、急性膵炎、血栓性微小血管障害、溶血性貧血、血小板減少、横紋筋融解症、悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)、クリーゼが報告されている(頻度不明)。</p> <p>また、副作用として、血圧上昇、多毛等が報告されている(頻度不明)。</p>



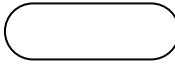


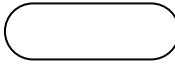


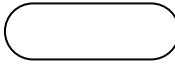
Ⅱ. 名称に関する項目

<p>1. 販売名</p>	<p>1) 和名 アマドラカプセル 10mg アマドラカプセル 25mg アマドラカプセル 50mg</p> <p>2) 洋名 AMADRA CAPSULE 10mg AMADRA CAPSULE 25mg AMADRA CAPSULE 50mg</p> <p>3) 名称の由来 不明</p>
<p>2. 一般名</p>	<p>1) 和名 (命名法) シクロスポリン (JAN)</p> <p>2) 洋名 (命名法) Ciclosporin (JAN, INN)</p> <p>3) ステム 不明</p>
<p>3. 構造式又は示性式</p>	<div style="text-align: center;"> </div> <p style="text-align: right;"> Abu=(2S)-2-アミノ酪酸 MeGly=N-メチルグリシン MeLeu=N-メチルロイシン MeVal=N-メチルバリン </p>
<p>4. 分子式及び分子量</p>	<p>$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$: 1202.61</p>
<p>5. 化学名 (命名法)</p>	<p><i>cyclo</i>{-[(2S, 3R, 4R, 6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-oct-6-enoyl]-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-}</p>
<p>6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号</p>	<p>日局別名: サイクロスポリンA</p>
<p>7. CAS 登録番号</p>	<p>59865-13-3</p>

Ⅲ. 有効成分に関する項目

<p>1. 物理化学的性質</p>	<p>1) 外観・性状 白色の粉末である。</p> <p>2) 溶解性</p> <table border="1" data-bbox="534 376 1401 638"> <thead> <tr> <th>溶媒</th> <th>日本薬局方 溶解度表記</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アセトニトリル</td> <td>極めて溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>メタノール</td> <td>極めて溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>エタノール (95)</td> <td>極めて溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>ジエチルエーテル</td> <td>溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>水</td> <td>ほとんど溶けない</td> </tr> </tbody> </table> <p>3) 吸湿性 該当資料なし</p> <p>4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点 融点: 約 143°C (日局一般試験法: 融点測定法)</p> <p>5) 酸塩基解離定数 該当しない</p> <p>6) 分配係数 該当資料なし</p> <p>7) その他の主な示性値 施光度 $[\alpha]_D^{20}$: -185~193° (乾燥物に換算したもの 0.1g、メタノール、20mL、100mm)³⁾</p>	溶媒	日本薬局方 溶解度表記	アセトニトリル	極めて溶けやすい	メタノール	極めて溶けやすい	エタノール (95)	極めて溶けやすい	ジエチルエーテル	溶けやすい	水	ほとんど溶けない
溶媒	日本薬局方 溶解度表記												
アセトニトリル	極めて溶けやすい												
メタノール	極めて溶けやすい												
エタノール (95)	極めて溶けやすい												
ジエチルエーテル	溶けやすい												
水	ほとんど溶けない												
<p>2. 有効成分の各種条件下における安定性</p>	<p>該当資料なし</p>												
<p>3. 有効成分の確認試験法</p>	<p>日本薬局方「シクロスポリン」確認試験法による (赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法)</p>												
<p>4. 有効成分の定量法</p>	<p>日本薬局方「シクロスポリン」定量法による (HPLC法)</p>												

IV. 製剤に関する項目(内用剤)

<p>1. 剤形</p>	<p>1) 剤形の区別及び性状</p> <p>●アマドラカプセル 10mg</p> <table border="1" data-bbox="555 331 1388 535"> <tr> <td>性状</td> <td colspan="2">白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で特異なおいがある。</td> </tr> <tr> <td>内容物</td> <td colspan="2">無色～微黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。</td> </tr> <tr> <td>外形</td> <td></td> <td>長径：約 8mm 短径：約 5mm 重量：147.5mg</td> </tr> </table> <p>●アマドラカプセル 25mg</p> <table border="1" data-bbox="555 620 1388 824"> <tr> <td>性状</td> <td colspan="2">白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で特異なおいがある。</td> </tr> <tr> <td>内容物</td> <td colspan="2">無色～微黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。</td> </tr> <tr> <td>外形</td> <td></td> <td>長径：約 10mm 短径：約 6.8mm 重量：301.4mg</td> </tr> </table> <p>●アマドラカプセル 50mg</p> <table border="1" data-bbox="555 909 1388 1122"> <tr> <td>性状</td> <td colspan="2">白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で特異なおいがある。</td> </tr> <tr> <td>内容物</td> <td colspan="2">無色～微黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。</td> </tr> <tr> <td>外形</td> <td></td> <td>長径：約 18mm 短径：約 6.5mm 重量：568mg</td> </tr> </table> <p>2) 製剤の物性 崩壊試験 本品は日本薬局方一般試験、崩壊試験法により試験するときこれに適合する。 質量偏差試験 本品は日本薬局方一般試験、質量偏差試験法により試験するときこれに適合する。</p> <p>3) 識別コード アマドラカプセル 10mg：TC32 (PTPシート上に記載) アマドラカプセル 25mg：TC33 (PTPシート上に記載) アマドラカプセル 50mg：TC34 (PTPシート上に記載)</p> <p>4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定なpH域等 該当資料なし</p>	性状	白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で特異なおいがある。		内容物	無色～微黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。		外形		長径：約 8mm 短径：約 5mm 重量：147.5mg	性状	白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で特異なおいがある。		内容物	無色～微黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。		外形		長径：約 10mm 短径：約 6.8mm 重量：301.4mg	性状	白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で特異なおいがある。		内容物	無色～微黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。		外形		長径：約 18mm 短径：約 6.5mm 重量：568mg
性状	白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で特異なおいがある。																											
内容物	無色～微黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。																											
外形		長径：約 8mm 短径：約 5mm 重量：147.5mg																										
性状	白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で特異なおいがある。																											
内容物	無色～微黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。																											
外形		長径：約 10mm 短径：約 6.8mm 重量：301.4mg																										
性状	白色～淡黄白色の光沢のある軟カプセル剤で特異なおいがある。																											
内容物	無色～微黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。																											
外形		長径：約 18mm 短径：約 6.5mm 重量：568mg																										
<p>2. 製剤の組成</p>	<p>1) 有効成分(活性成分)の含量 アマドラカプセル 10mg：1カプセル中日本薬局方シクロスポリン 10mg アマドラカプセル 25mg：1カプセル中日本薬局方シクロスポリン 25mg アマドラカプセル 50mg：1カプセル中日本薬局方シクロスポリン 50mg</p> <p>2) 添加物 プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシヒマシ油他2成分 カプセル本体にゼラチン、濃グリセリン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、酸化チタン、トコフェロール酢酸エステル</p> <p>3) その他 該当しない</p>																											

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない																																							
4. 製剤の各種条件下における安定性	<p>加速試験における安定性</p> <p>●アマドラカプセル 10mg⁴⁾</p> <table border="1" data-bbox="480 398 1388 566"> <thead> <tr> <th>保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>試験結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">温度 40°C (±1°C) 湿度 75%RH (±5%)</td> <td rowspan="3">PTP/ピロー包装</td> <td>1 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>3 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>6 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験項目：性状、確認試験、質量偏差試験、崩壊試験、純度試験、定量試験</p> <p>●アマドラカプセル 25mg⁵⁾</p> <table border="1" data-bbox="480 689 1388 857"> <thead> <tr> <th>保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>試験結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">温度 40°C (±1°C) 湿度 75%RH (±5%)</td> <td rowspan="3">PTP/ピロー包装</td> <td>1 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>3 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>6 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験項目：性状、確認試験、質量偏差試験、崩壊試験、定量試験</p> <p>●アマドラカプセル 50mg⁶⁾</p> <table border="1" data-bbox="480 981 1388 1149"> <thead> <tr> <th>保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期</th> <th>試験結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">温度 40°C (±1°C) 湿度 75%RH (±5%)</td> <td rowspan="3">PTP/ピロー包装</td> <td>1 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>3 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>6 ヶ月</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験項目：性状、確認試験、質量偏差試験、崩壊試験、定量試験</p>				保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	温度 40°C (±1°C) 湿度 75%RH (±5%)	PTP/ピロー包装	1 ヶ月	変化なし	3 ヶ月	変化なし	6 ヶ月	変化なし	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	温度 40°C (±1°C) 湿度 75%RH (±5%)	PTP/ピロー包装	1 ヶ月	変化なし	3 ヶ月	変化なし	6 ヶ月	変化なし	保存条件	保存形態	保存期	試験結果	温度 40°C (±1°C) 湿度 75%RH (±5%)	PTP/ピロー包装	1 ヶ月	変化なし	3 ヶ月	変化なし	6 ヶ月	変化なし
保存条件	保存形態	保存期間	試験結果																																					
温度 40°C (±1°C) 湿度 75%RH (±5%)	PTP/ピロー包装	1 ヶ月	変化なし																																					
		3 ヶ月	変化なし																																					
		6 ヶ月	変化なし																																					
保存条件	保存形態	保存期間	試験結果																																					
温度 40°C (±1°C) 湿度 75%RH (±5%)	PTP/ピロー包装	1 ヶ月	変化なし																																					
		3 ヶ月	変化なし																																					
		6 ヶ月	変化なし																																					
保存条件	保存形態	保存期	試験結果																																					
温度 40°C (±1°C) 湿度 75%RH (±5%)	PTP/ピロー包装	1 ヶ月	変化なし																																					
		3 ヶ月	変化なし																																					
		6 ヶ月	変化なし																																					
5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない																																							
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当しない																																							

7. 溶出性

●アマドラカプセル 10mg⁷⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号により一部改正)	
試験条件	パドル法	50r. p. m. (pH1. 2、5. 0、6. 8、水)、100r. p. m. (pH5. 0)
試験回数	12ベッセル	

<50r. p. m. : pH1. 2>

標準製剤の平均溶出率が 60%(15 分)及び 85%(30 分)付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH5. 0>

標準製剤の平均溶出率が 40%(15 分)及び 85%(45 分)付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH6. 8>

標準製剤の平均溶出率が 40%(15 分)及び 85%(45 分)付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : 水>

標準製剤の平均溶出率が 60%(15 分)及び 85%(30 分)付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

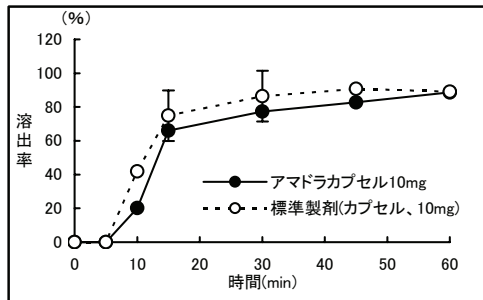
<100r. p. m. : pH5. 0>

標準製剤の平均溶出率が 40%(15 分)及び 85%(45 分)付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

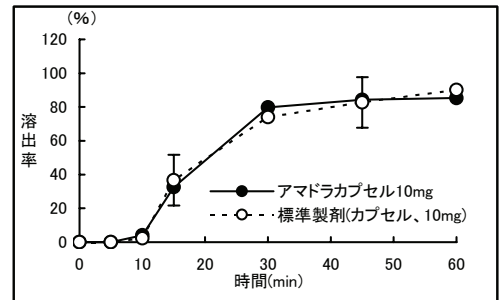
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

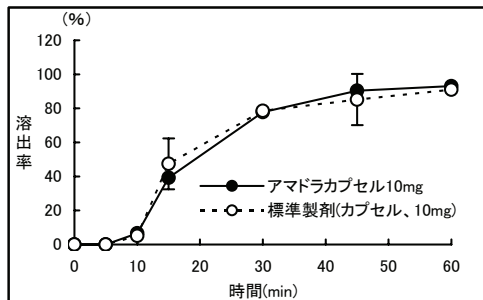
<50r.p.m.:pH1. 2>



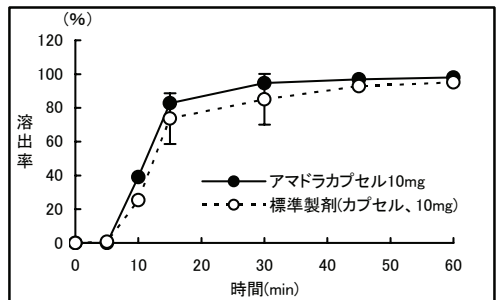
<50r.p.m.:pH5. 0>



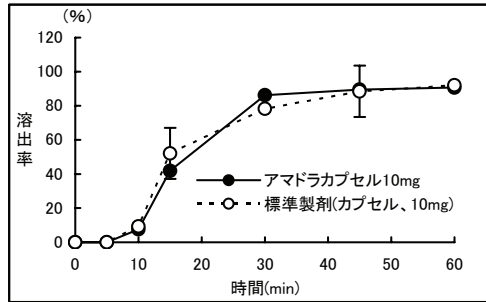
<50r.p.m.:pH6. 8>



<50r.p.m.:水>



<100r.p.m.:pH5.0>



(I : 判定基準の適合範囲)

●アマドラカプセル 25mg⁸⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号 (平成13年5月31日 医薬審発第786号により一部改正)	
試験条件	パドル法	50r. p. m. (pH1. 2、5. 0、6. 8、水)、100r. p. m. (pH5. 0)
試験回数	12ベッセル	

<50r. p. m. : pH1. 2>

標準製剤の平均溶出率が40%(10分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH5. 0>

標準製剤の平均溶出率が60%(15分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH6. 8>

標準製剤の平均溶出率が60%(15分)及び85%(20分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : 水>

標準製剤の平均溶出率が60%(15分)及び85%(20分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

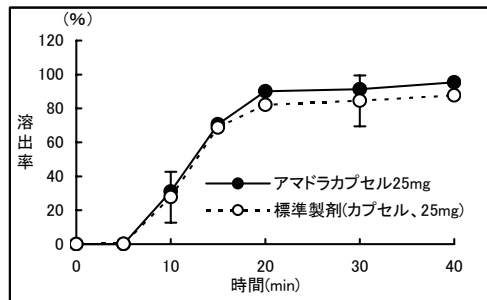
<100r. p. m. : pH5. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

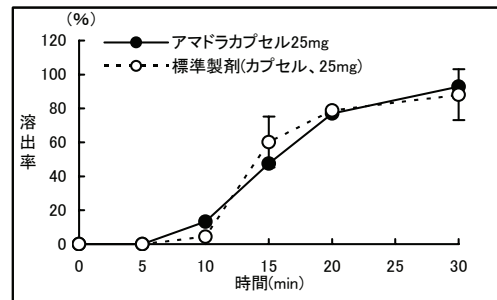
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

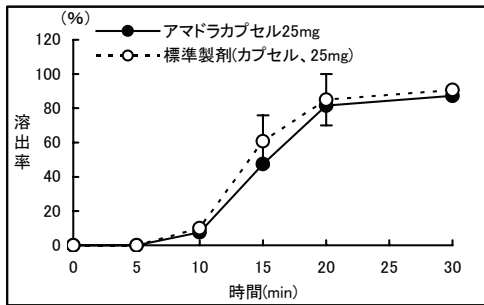
<50r.p.m.:pH1.2>



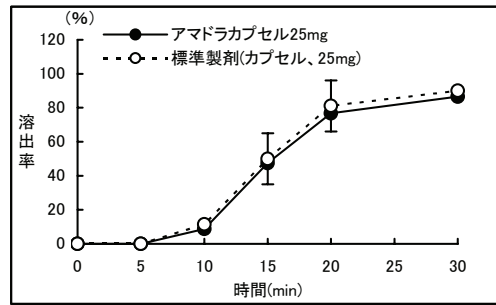
<50r.p.m.:pH5.0>



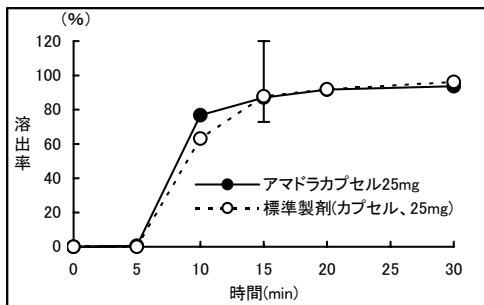
<50r.p.m.: pH6. 8>



<50r.p.m.: 水>



<100r.p.m.: pH5. 0>



(I : 判定基準の適合範囲)

●アマドラカプセル 50mg⁹⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号により一部改正)	
試験条件	パドル法	50r. p. m. (pH1. 2、5. 0、6. 8、水)、100r. p. m. (pH5. 0)
試験回数	12ベッセル	

<50r. p. m. : pH1. 2>

標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(20分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH5. 0>

標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH6. 8>

15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : 水>

標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(20分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

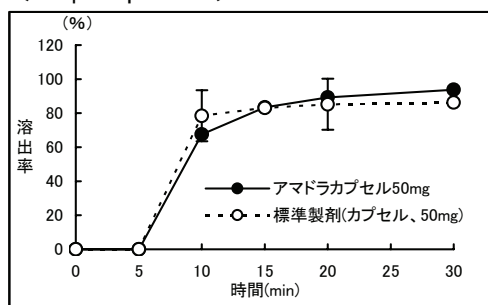
<100r. p. m. : pH5. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

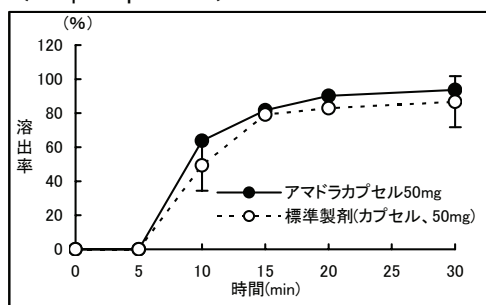
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

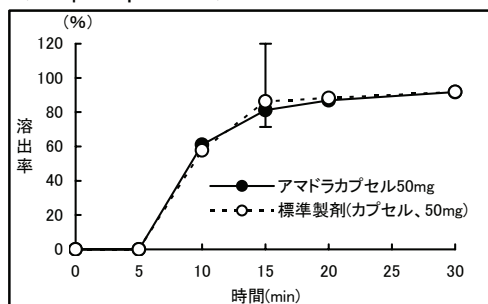
<50r.p.m.: pH1. 2>



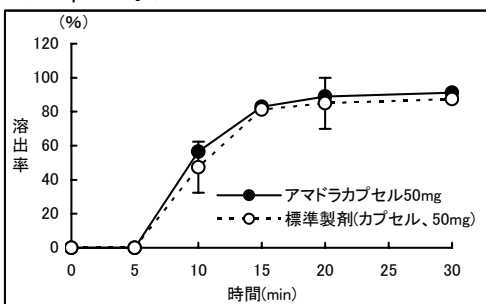
<50r.p.m.: pH5. 0>



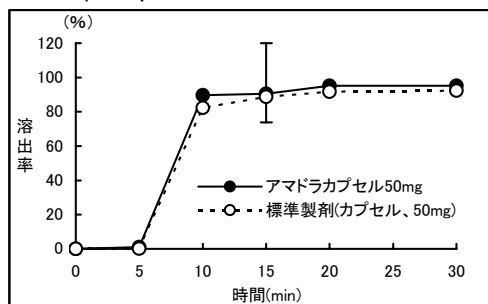
<50r.p.m.: pH6. 8>



<50r.p.m.: 水>



<100r.p.m.: pH5. 0>



(I : 判定基準の適合範囲)

8. 生物学的試験法	該当しない
9. 製剤中の有効成分の 確認試験法	TLC法による 展開溶媒：ジエチルエーテル 酢酸エチル/2-ブタノン/水/ギ酸混液 (60 : 40 : 2 : 1) 薄層板：薄層クロマトグラフ用シリカゲル 判定：試料溶液から得たスポットのうち1個は標準溶液から得た褐色のスポットと色調及びRf値が等しい。
10. 製剤中の有効成分の 定量法	HPLC法による 検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：214nm) カラム：液体クロマトグラフ用オクチルシリル化シリカゲルを充てん 移動相：水/テトラヒドロフラン混液 (3 : 2)
11. 力価	該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	該当資料なし
14. その他	

V. 治療に関する項目

<p>1. 効能又は効果</p>	<p>1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植</p> <p>2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</p> <p>3. ベーチェット病（眼症状のある場合）</p> <p>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</p> <p>5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆</p> <p>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）</p> <p>7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p style="text-align: center;">＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <p>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。</p> <p>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のみ投与すること。</p> <p>3) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の実効性については使用経験がなく明らかでない。</p> </div>
<p>2. 用法及び用量</p>	<p>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9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。</p> <p>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14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。</p> <p>3. 心移植、肺移植、膵移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。</p> <p>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6～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。</p> <p>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5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。</p> <p>6. 乾癬の場合 通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に</p>

1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

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6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。

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1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。

2) ステロイドに抵抗性を示す症例

成人には1日量3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。

9. 全身型重症筋無力症の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

<用法・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、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症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

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であらわれるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。</p> <p>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。</p>
<p>3. 臨床成績</p>	<p>1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目) 該当資料なし</p> <p>2) 臨床効果 該当資料なし</p> <p>3) 臨床薬理試験：忍容性試験 該当資料なし</p> <p>4) 探索的試験：用量反応探索試験 該当資料なし</p> <p>5) 検証的試験</p> <p>(1) 無作為化並行用量反応試験 該当資料なし</p> <p>(2) 比較試験 該当資料なし</p> <p>(3) 安全性試験 該当資料なし</p> <p>(4) 患者・病態別試験 該当資料なし</p> <p>6) 治療的使用</p> <p>(1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験) 該当資料なし</p> <p>(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 該当しない</p>

VI. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>免疫抑制薬（タクロリムス水和物等）</p>
<p>2. 薬理作用</p>	<p>シクロスポリンの薬理作用について以下のとおり報告されている。</p> <p>1) 作用部位・作用機序 動物で腎、肝及び骨髄の同種移植片の生着期間を延長させ、また骨髄移植の移植片対宿主反応に対する予防及び治療効果を示す。この効果はリンパ球に対する特異的かつ可逆的な免疫抑制作用による。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細胞の活性化は阻害しないことが示されている。この作用メカニズムは、本薬がT細胞の受容たん白であるシクロフィリンと結合し、この複合体がカルシニューリンのホスファターゼ活性を阻害することによる。その結果、ヘルパーT細胞のサイトカイン発現に関与する転写因子（NFATc）の核内移行が抑制され、T細胞増殖因子であるインターロイキン-2などの産生が低下する。³⁾</p> <p>2) 薬効を裏付ける試験成績 該当資料なし</p> <p>3) 作用発現時間・持続時間 該当資料なし</p>

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間

VII.-1. 3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」:

平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号により一部改正)

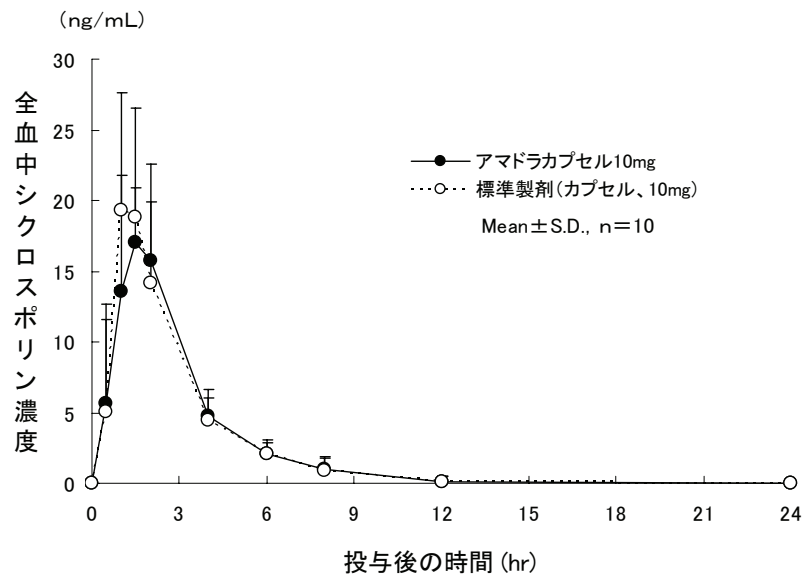
●アマドラカプセル10mg

アマドラカプセル10mgと標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル(シクロスポリン 10mg) 健常成人男子に絶食単回経口投与して全血中シクロスポリン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。¹⁰⁾

採血時点: 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24hr

休薬期間: 7日間

血中濃度測定方法: LC/MS/MS法



薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
アマドラカプセル10mg	21.0 ± 4.1	1.45 ± 0.44	1.93 ± 0.72	55.3 ± 16.8
標準製剤 (カプセル、10mg)	22.7 ± 7.0	1.25 ± 0.42	2.02 ± 0.84	56.3 ± 21.1

(Mean ± S. D., n=10)

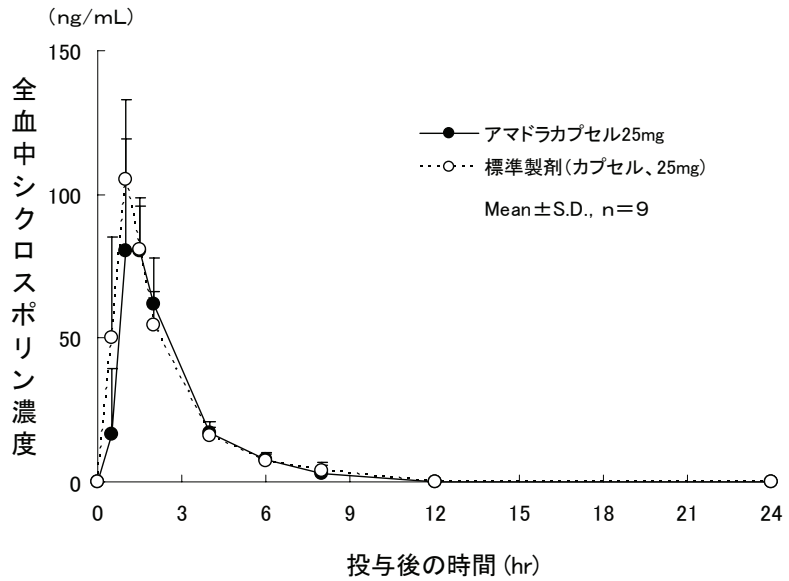
●アマドラカプセル 25mg

アマドラカプセル 25mgと標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル(シクロスポリン25mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して全血中シクロスポリン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。¹¹⁾

採血時点：0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24hr

休薬期間：7日間

血中濃度測定方法：LC/MS/MS法



薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
アマドラカプセル25mg	96.1 ± 24.8	1.33 ± 0.35	1.81 ± 0.66	224.1 ± 48.2
標準製剤 (カプセル、25mg)	108.2 ± 23.9	1.06 ± 0.17	2.12 ± 0.68	244.5 ± 53.4

(Mean ± S. D., n = 9)

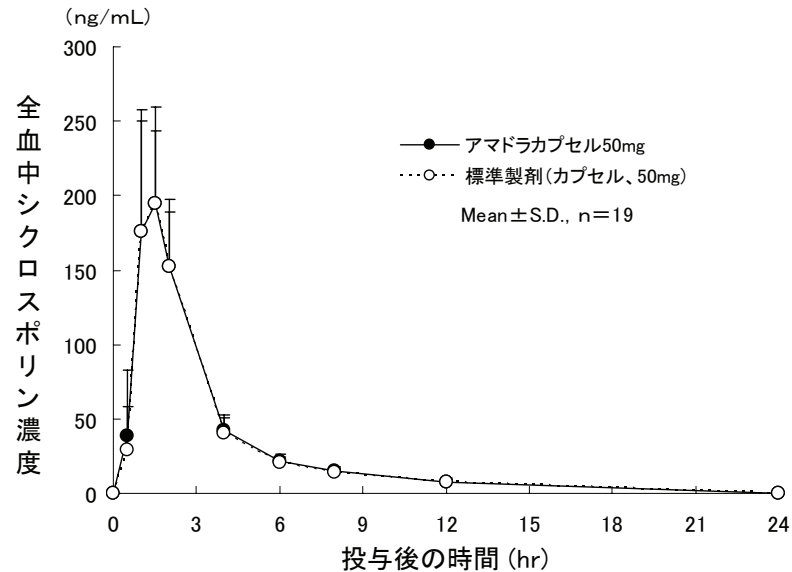
●アマドラカプセル 50mg

アマドラカプセル 50mg と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 カプセル (シクロスポリン 50mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して全血中シクロスポリン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。¹²⁾

採血時点：0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24hr

休薬期間：7 日間

血中濃度測定方法：LC/MS/MS 法



薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
アマドラカプセル50mg	214.1 ± 61.1	1.32 ± 0.34	4.04 ± 0.79	627.2 ± 145.4
標準製剤 (カプセル、50mg)	209.1 ± 45.39	1.45 ± 0.37	4.26 ± 0.71	615.0 ± 121.2

(Mean ± S. D. , n = 19)

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

シクロスポリン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

4) 中毒域

目標血中濃度の範囲は、疾患、治療方法 (併用薬剤)、治療期間、患者の状態などにより異なるが、長期に血中濃度が高い場合、腎機能障害等の発生が高くなることが知られている。²⁾

5) 食事・併用薬の影響

(Ⅷ. -7. 「相互作用」の項参照)

6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

<p>2. 薬物速度論的パラメータ</p>	<p>1) コンパートメントモデル 該当資料なし</p> <p>2) 吸収速度定数 該当資料なし</p> <p>3) バイオアベイラビリティ 平均 34% (20~50%)³⁾</p> <p>4) 消失速度定数 アマドラカプセル 10mgを、1 カプセル(シクロスポリン 10mg)健常成人男子に絶食単回経口投与した場合の消失速度定数¹⁰⁾ 0.408±0.157hr⁻¹ アマドラカプセル 25mgを、1 カプセル(シクロスポリン 25mg)健常成人男子に絶食単回経口投与した場合の消失速度定数¹¹⁾ 0.427±0.143hr⁻¹ アマドラカプセル 50mgを、1 カプセル(シクロスポリン 50mg)健常成人男子に絶食単回経口投与した場合の消失速度定数¹²⁾ 0.183±0.064hr⁻¹</p> <p>5) クリアランス 3.143mL/min/ (個体) で、LDL値の低下や肝機能低下時、あるいは高齢者ではクリアランスは低下する。³⁾</p> <p>6) 分布容積 平均 800L (60kg体重あたり) (骨髄移植患者)³⁾</p> <p>7) 血漿蛋白結合率 90%以上 (骨髄移植患者)³⁾</p>
<p>3. 吸収</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>4. 分布</p>	<p>1) 血液-脳関門通過性 通過しにくい (ラットにおいて、血液に比べ脳内濃度はわずかであったとの報告がある)²⁾</p> <p>2) 血液-胎盤関門通過性 胎児への移行性 移行する。腎移植患者に 325mgを経口投与したときの、48 時間後の新生児末梢血濃度は 14ng/mLであった。²⁾</p> <p>3) 乳汁への移行性 移行する。腎移植患者に 150mgを経口投与後 9 時間までの母乳中濃度は 330~570ng/mLであった。²⁾</p> <p>4) 髄液への移行性 移行しにくい。²⁾</p> <p>5) その他の組織への移行性 全血中では、50~60%が赤血球中に存在し、約 20%が血漿中、5~20%が白血球に分布する。³⁾</p>

5. 代謝	<p>1) 代謝部位及び代謝経路 主として肝で行われる。内用剤は小腸でも代謝される。²⁾</p> <p>2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種 肝チトクロームP-450ⅢA³⁾</p> <p>3) 初回通過効果の有無及びその割合 10~27%が初回通過効果を受ける。³⁾</p> <p>4) 代謝物の活性の有無及び比率 一部の代謝物でリンパ球増殖抑制効果がみられているが、いずれもシクロスポリンの1/10以下の活性であった。²⁾</p> <p>5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 血中の主要代謝物のシクロスポリンに対するAUC比は、0.05~0.96であった。²⁾</p>
6. 排泄	<p>1) 排泄部位及び経路 主に胆汁を介して糞中へ排泄される。²⁾</p> <p>2) 排泄率 シクロスポリン 300mgを単回経口投与したとき、96時間後の尿中放射線活性は投与量の6%であった。²⁾</p> <p>3) 排泄速度 シクロスポリン 300mgを単回経口投与したとき、24時間までにその76%が排泄された。²⁾</p>
7. 透析等による除去率	<p>1) 腹膜透析 一部灌流液中に移行するが血中濃度の10%以下で、临床上では除去量はほとんど無視できる程度であったとの報告がある。²⁾</p> <p>2) 血液透析 ほとんど除去されない。透析によって除去されたのは投与量の1%以下であったとの報告がある(外国人)。²⁾</p> <p>3) 直接血液灌流 該当資料なし</p>

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>1. 警告内容とその理由</p>	<p style="text-align: center;">【警告】</p> <p>1) 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。</p> <p>2) 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。</p> <p>一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるため、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。</p>
<p>2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）</p>	<p style="text-align: center;">【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>3) タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p> <p>4) 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「相互作用」の項参照）</p> <p style="text-align: center;">【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）】</p> <p>神経バーチエット病の患者〔神経バーチエット病症状の悪化が報告されている。〕</p>
<p>3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由</p>	<p>V.-1. 「効能又は効果」の項参照</p>
<p>4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由</p>	<p>V.-2. 「用法及び用量」の項参照</p>
<p>5. 慎重投与内容とその理由</p>	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p>

	8) P U V A療法を含む紫外線療法中の患者（「相互作用」の項参照） 9) 高齢者（「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（「小児等への投与」の項参照）
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	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。（「副作用 重大な副作用」の項参照） 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) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなどB型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。 7) 他の免疫抑制剤と併用する場合は、 過度の免疫抑制 により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。 8) 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。 9) 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。 10) 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。 11) 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、経過を十分に観察すること。

7. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

1) 併用禁忌とその理由 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス (外用剤を除く) (プログラフ)	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) ロスバスタチン (クレストール)	これらの薬剤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、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇 (ピタバスタチン: C _{max} 6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン: C _{max} 10.6倍、AUC7.1倍) する。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン (ラジレス)	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのC _{max} が約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。

2) 併用注意とその理由 (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
P U V A療法を含む紫外線療法	P U V A療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	P U V A療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブCD3 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。(「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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・ト リメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。
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 スリンダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリ スチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサニチブ	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 カルベジロール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシクロス	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。
テルビナフィン		機序は不明である。
エトラピリン	本剤の血中濃度に影響を与える 可能性があるため、注意して投与 すること。	エトラピリンの代謝酵素誘導作 用により、本剤の血中濃度に変化 が起こることがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジ ョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度 が低下するおそれがあるので、本 剤投与時はセイヨウオトギリソ ウ含有食品を摂取しないよう注 意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘 導された代謝酵素が本剤の代謝 を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾンと の併用により本剤の血中濃度上 昇及び痙攣の報告がある。また、 プレドニゾンのクリアランス を低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えら れる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃 度が上昇する可能性があるので、 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。	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。
エゼチミブ		機序は不明である。
コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇するこ とがあるので、併用する場合には血 中濃度を参考に投与量を調節す ること。	機序は不明である。
	コルヒチンの血中濃度が上昇し、 コルヒチンの作用が増強するお それがあるので、患者の状態を十 分に観察すること。なお、肝臓又 は腎臓に障害のある患者にはコ ルヒチンを投与しないこと。	本剤のP糖蛋白阻害によりコ ルヒチンの血中濃度が上昇するこ とがある。
トルバプタン	トルバプタンの血中濃度が上昇 し、作用が増強するおそれがあ る。	本剤のP糖蛋白阻害によりトル バプタンの血中濃度が上昇する ことがある。
ダビガトラン	ダビガトランの血中濃度が上昇 し、抗凝固作用が増強するおそれ がある。	本剤のP糖蛋白阻害によりダビ ガトランの血中濃度が上昇する ことがある。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンプリゼンタン	本剤との併用によりアンプリゼンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンII受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	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。
プロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
外用活性型ビタミンD ₃ 製剤 タカルシトール カルンボトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD ₃ による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。

<p>8. 副作用</p>	<p>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。</p> <p>1) 重大な副作用 (頻度不明)</p> <p>(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と考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。 [BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。] また、器質的な腎障害 (尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等) があらわれることがある。[移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤 (「相互作用」の項参照) との併用により起こりやすい。] なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。</p> <p>(2) 肝障害、肝不全：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 神経ベーチェット病症状：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) 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。</p> <p>(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、帯状疱疹等) を併発することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 進行性多巣性白質脳症 (PML)：進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) BKウイルス腎症：BKウイルス腎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。</p> <p>(8) 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。</p> <p>(9) 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、</p>
---------------	---

	<p>腎不全を主徴とする)、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) 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。</p> <p>(10) 溶血性貧血、血小板減少: 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。</p> <p>(11) 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。</p> <p>(12) 悪性リンパ腫、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(13) クリーゼ: 全身型重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="533 922 1396 1576"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過 敏 症</td> <td>発疹^{注)}</td> </tr> <tr> <td>循 環 器</td> <td>血圧上昇</td> </tr> <tr> <td>血 液</td> <td>貧血、白血球減少</td> </tr> <tr> <td>消 化 器</td> <td>悪心・嘔吐、消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感</td> </tr> <tr> <td>皮 膚</td> <td>多毛、脱毛</td> </tr> <tr> <td>精 神 神 経 系</td> <td>片頭痛、振戦、頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害</td> </tr> <tr> <td>代 謝 異 常</td> <td>糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留</td> </tr> <tr> <td>感 覚 器</td> <td>視力障害、耳鳴、難聴</td> </tr> <tr> <td>筋 骨 格 系</td> <td>ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛</td> </tr> <tr> <td>そ の 他</td> <td>月経障害、良性頭蓋内圧亢進症、歯肉肥厚、出血傾向 (鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿)、熱感、のぼせ、発熱、倦怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) このような場合には投与を中止すること。</p>		頻度不明	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	悪心・嘔吐、消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	皮 膚	多毛、脱毛	精 神 神 経 系	片頭痛、振戦、頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	代 謝 異 常	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留	感 覚 器	視力障害、耳鳴、難聴	筋 骨 格 系	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	そ の 他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症、歯肉肥厚、出血傾向 (鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿)、熱感、のぼせ、発熱、倦怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房
	頻度不明																						
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	悪心・嘔吐、消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感																						
皮 膚	多毛、脱毛																						
精 神 神 経 系	片頭痛、振戦、頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害																						
代 謝 異 常	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留																						
感 覚 器	視力障害、耳鳴、難聴																						
筋 骨 格 系	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛																						
そ の 他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症、歯肉肥厚、出血傾向 (鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿)、熱感、のぼせ、発熱、倦怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房																						
9. 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。																						
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>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。〕</p> <p>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。〕</p>																						

11. 小児等への投与	<p>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。</p> <p>2) 一般に小児での多毛の発現率は成人に比べ高い傾向がある。</p> <p>3) 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度であるが、ネフローゼ症候群に対する他社の臨床試験の結果では成人に比べ小児で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛、A1-P上昇の発現が成人に比べ高かった。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。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
13. 過量投与	<p>1) 徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等</p> <p>2) 処置：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。</p>
14. 適用上の注意	<p>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。〕</p> <p>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）</p>
15. その他の注意	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>3) 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。</p> <p>4) 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕</p> <p>5) 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。</p>
16. その他	該当記載事項なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照) 2) 副次的薬理試験 該当資料なし 3) 安全性薬理試験 該当資料なし 4) その他薬理試験 該当資料なし
2. 毒性試験	1) 単回投与毒性試験 該当資料なし 2) 反復投与毒性試験 該当資料なし 3) 生殖発生毒性試験 該当資料なし 4) その他の特殊毒性 該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：劇薬，処方せん医薬品（注） 注）注意－医師等の処方せんにより使用すること 有効成分：シクロスポリン 劇薬
2. 有効期限又は使用期限	使用期限：3年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）
3. 貯法・保存条件	室温保存 開封後は湿気を避けて保存すること
4. 薬剤取扱い上の注意点	1) 薬局での取り扱いについて 特になし 2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） （Ⅷ.-14. 「適用上の注意」の項参照）
5. 承認条件等	なし
6. 包装	アマドラカプセル 10mg：P T P100 カプセル アマドラカプセル 25mg：P T P100 カプセル アマドラカプセル 50mg：P T P100 カプセル
7. 容器の材質	PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
8. 同一成分・同効薬	1) 同一成分 サンディミュン内用液 10%、サンディミュンカプセル 25mg/50mg、サンディミュン点滴静注液 250mg ネオーラル内用液 10%、ネオーラル 10mg/25mg/50mg カプセル 2) 同効薬 タクロリムス水和物
9. 国際誕生年月日	不明
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日： アマドラカプセル 10mg：2006年2月17日 アマドラカプセル 25mg：2005年3月7日 アマドラカプセル 50mg：2005年3月7日 承認番号： アマドラカプセル 10mg：21800AMZ10050000 アマドラカプセル 25mg：21700AMZ00344000 アマドラカプセル 50mg：21700AMZ00345000
11. 薬価基準収載年月日	アマドラカプセル 10mg：2006年7月7日 アマドラカプセル 25mg：2005年7月8日 アマドラカプセル 50mg：2005年7月8日

<p>12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容</p>	<p>効能・効果追加：2006年10月11日（25・50mg製剤） 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆の効能が追加承認された。</p> <p>効能・効果追加：2007年2月23日（10・25・50mg製剤） 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）の効能が追加承認された。</p> <p>効能・効果追加：2009年8月26日（10・25・50mg製剤） 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）の効能が追加承認された。</p> <p>効能・効果追加：2011年10月18日（10・25・50mg製剤） 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制の効能が追加承認された。 心移植、肺移植、脾移植</p>																
<p>13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容</p>	<p>該当しない</p>																
<p>14. 再審査期間</p>	<p>該当しない</p>																
<p>15. 投薬期間制限医薬品に関する情報</p>	<p>本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)による「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。</p>																
<p>16. 各種コード</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>薬価基準収載 医薬品コード</th> <th>HOT(9桁)番号</th> <th>レセプト 電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アマドラカプセル10mg</td> <td>3399004M3048</td> <td>117380201</td> <td>620003884</td> </tr> <tr> <td>アマドラカプセル25mg</td> <td>3399004M5044</td> <td>116776401</td> <td>620002641</td> </tr> <tr> <td>アマドラカプセル50mg</td> <td>3399004M5040</td> <td>116777101</td> <td>620002642</td> </tr> </tbody> </table>		薬価基準収載 医薬品コード	HOT(9桁)番号	レセプト 電算コード	アマドラカプセル10mg	3399004M3048	117380201	620003884	アマドラカプセル25mg	3399004M5044	116776401	620002641	アマドラカプセル50mg	3399004M5040	116777101	620002642
	薬価基準収載 医薬品コード	HOT(9桁)番号	レセプト 電算コード														
アマドラカプセル10mg	3399004M3048	117380201	620003884														
アマドラカプセル25mg	3399004M5044	116776401	620002641														
アマドラカプセル50mg	3399004M5040	116777101	620002642														
<p>17. 保険給付上の注意</p>	<p>本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。</p>																

X I. 文献

1. 引用文献	1) Rene Traber et al. : Helvetica Chimica Acta Vol.60, Fasc, 5 (1997) -Nr.158, pp1568-1578 2) “日本薬局方 医薬品情報2011,” じほう, 東京, 2011, pp.713-727 3) “第15改正日本薬局方 解説書,” 廣川書店, 東京, 2006, C-1603-C-1610 4) 東洋カプセル株式会社 社内資料:安定性試験 (10mg) (2005) 5) 東洋カプセル株式会社 社内資料:安定性試験 (25mg) (2004) 6) 東洋カプセル株式会社 社内資料:安定性試験 (50mg) (2004) 7) 東洋カプセル株式会社 社内資料:溶出試験 (10mg) (2005) 8) 東洋カプセル株式会社 社内資料:溶出試験 (25mg) (2004) 9) 東洋カプセル株式会社 社内資料:溶出試験 (50mg) (2004) 10) 東洋カプセル株式会社 社内資料:生物学的同等性試験 (10mg) (2005) 11) 東洋カプセル株式会社 社内資料:生物学的同等性試験 (25mg) (2004) 12) 東洋カプセル株式会社 社内資料:生物学的同等性試験 (50mg) (2004)
2. その他の参考文献	

X II. 参考資料

1. 主な外国での販売状況	
2. 海外における臨床支援情報	

X III. 備考

--	--

I1041

1111 D1 T.N.