

劇薬

処方せん医薬品^{注)}

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

	10mg	25mg	50mg
承認番号	21800AMZ 10050000	21700AMZ 00344000	21700AMZ 00345000
薬価収載	2006年7月 2005年7月		
販売開始	2006年7月 2005年7月		
効能追加	2011年10月		

**

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

貯法: 室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること

使用期限: 外箱に表示

【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。



【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
- 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)
- 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)
- 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)

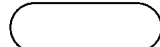

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

神経ベーチェット病の患者〔神経ベーチェット病症状の悪化が報告されている。〕

【組成・性状】

販売名	アマドラカプセル 10mg		
成分・含量	1カプセル中 日本薬局方 シクロスポリン 10mg		
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		
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・識別コード		長径: 約8mm 短径: 約5mm 質量: 147.5mg	 32 (PTPに表示)

販売名	アマドラカプセル 25mg		
成分・含量	1カプセル中 日本薬局方 シクロスポリン 25mg		
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		
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・識別コード		長径: 約10mm 短径: 約6.8mm 質量: 301.4mg	 33 (PTPに表示)

販売名	アマドラカプセル 50mg		
成分・含量	1カプセル中 日本薬局方 シクロスポリン 50mg		
添加物	プロピレングリコール脂肪酸エステル、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		
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・識別コード		長径: 約18mm 短径: 約6.5mm 質量: 568mg	 34 (PTPに表示)

【効能・効果】

- ** 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植
- 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)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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。
- 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。

【用法・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9～12mg/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。

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。

* * 3. 心移植、肺移植、脾移植の場合

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。

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。

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。

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ため、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査(血清クレアチニン、血圧等)を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量(初めてサンディミュン[®]を服用する時の投与量)より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。
- 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) PUV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)

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・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。(「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。

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。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(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風疹ワクチン、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) (プログラフィ)	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されることが及び副作用が相互に増強されると考えられる。
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: Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン: Cmax10.6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Cmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。
------------------	---	--

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA療法を含む紫外線療法	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブCD3(OCT3) 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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 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って考えられる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド プロボコール		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。
エゼチミブ		機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。 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。	機序は不明である。 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ため、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。 高カリウム血症があらわれ	ジゴキシシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンプリセンタン	本剤との併用によりアンプリセ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	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ため、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 ナルプラフィン	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 タカシトール カルシボトリオール	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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

- 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(「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、本剤による腎障害が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、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。
- 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。
- 神経ペーチェット病症状**：ペーチェット病患者において神経ペーチェット病症状(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。
- * **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。
- 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。
- 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。

- 急性膀胱炎**：急性膀胱炎(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。
- 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)、**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。
- 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。
- 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。
- 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は、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。
- 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。

2) その他の副作用

	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

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

- 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。〕
- 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

- 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。
- 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。
- 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、Al-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。

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)

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) 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。
- 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。〕
- 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。

【薬物動態】

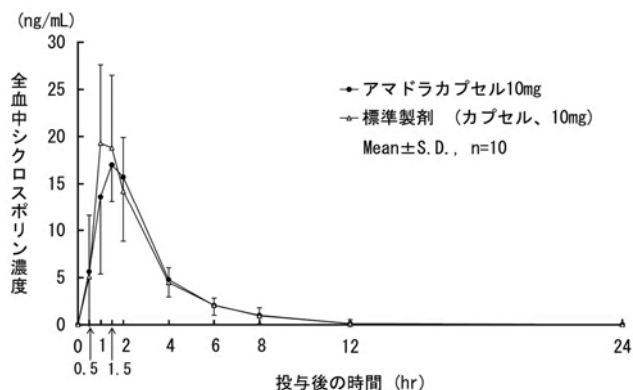
生物学的同等性試験

1. 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。¹⁾

	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 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)

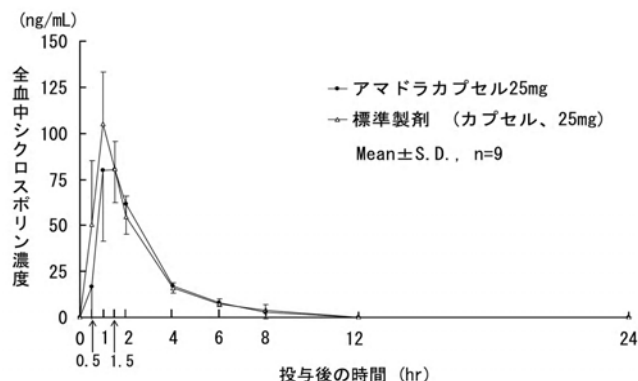


2. アマドラカプセル 25mg

「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。²⁾

	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)

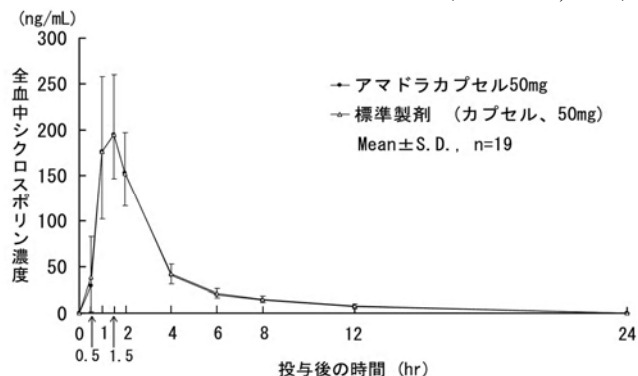


3. アマドラカプセル 50mg

「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。³⁾

	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±45.3	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。

【薬効薬理】

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。⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

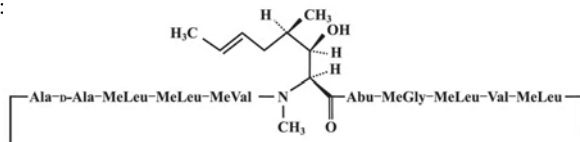
一般名：シクロスポリン(Ciclosporin)

化学名：*cyclo*[-[(2*S*, 3*R*, 4*R*, 6*E*)-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-}

分子式：C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

分子量：1202.61

構造式：



Abu=(2*S*)-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

性状：シクロスポリンは白色の粉末である。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】

安定性試験

P T P包装(P T Pシートをアルミピロー包装)したものについて、40°C75%RHの保存条件下で6ヵ月間保存したものは定量試験等いずれの試験項目においても規格に適合した。^{5)、6)、7)}

【包 装】

アマドラカプセル10mg：100カプセル(P T P：10Cap×10)

アマドラカプセル25mg：100カプセル(P T P：10Cap×10)

アマドラカプセル50mg：100カプセル(P T P：10Cap×10)

【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

- 1) 東洋カプセル(株)社内資料：生物学的同等性試験 (10 mg) (2005)
- 2) 東洋カプセル(株)社内資料：生物学的同等性試験 (25 mg) (2004)
- 3) 東洋カプセル(株)社内資料：生物学的同等性試験 (50 mg) (2004)
- 4) “第15改正日本薬局方 解説書,” 廣川書店, 東京, 2006, C-1608.
- 5) 東洋カプセル(株)社内資料：安定性試験 (10 mg) (2005)
- 6) 東洋カプセル(株)社内資料：安定性試験 (25 mg) (2004)
- 7) 東洋カプセル(株)社内資料：安定性試験 (50 mg) (2004)

・文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
☎0120-381-999 FAX：06-6394-7355

東洋カプセル株式会社 品質安全管理部
〒418-0046 静岡県富士宮市中里東町560番地
TEL：0544-25-9511 FAX：0544-23-8165

発売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

製造販売元

東洋カプセル株式会社
静岡県富士宮市中里東町560番地

2011 10⑬