

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2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

免疫抑制剤 (カルシニューリンインヒビター) シクロスポリン製剤
シクロスポリンカプセル10mg「VTRS」 シクロスポリンカプセル25mg「VTRS」 シクロスポリンカプセル50mg「VTRS」 シクロスポリン細粒17%「VTRS」
CICLOSPORIN Capsules, Fine Granules

剤形	軟カプセル剤 細粒剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	シクロスポリンカプセル 10mg「VTRS」 1カプセル中 日局 シクロスポリン 10mg シクロスポリンカプセル 25mg「VTRS」 1カプセル中 日局 シクロスポリン 25mg シクロスポリンカプセル 50mg「VTRS」 1カプセル中 日局 シクロスポリン 50mg シクロスポリン細粒 17%「VTRS」 1g中 日局 シクロスポリン 170mg
一般名	和名：シクロスポリン（JAN） 洋名：Ciclosporin（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年2月12日（販売名変更） 薬価基準収載年月日：2022年6月17日（販売名変更） 販売開始年月日：2004年7月12日（10mg） 2002年7月10日（25mg、50mg） 2005年7月11日（細粒）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 販売元：ヴィアトリス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本IFは2024年1月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

電子媒体の IF については、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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等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 PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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、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。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	13
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13
7. 溶出性	14
8. 生物学的試験法	22
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	22
10. 製剤中の有効成分の定量法	22
11. 力価	22
12. 混入する可能性のある夾雑物	22
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	22
14. その他	23

V. 治療に関する項目	24
1. 効能又は効果	24
2. 効能又は効果に関連する注意	24
3. 用法及び用量	25
4. 用法及び用量に関連する注意	26
5. 臨床成績	27
VI. 薬効薬理に関する項目	30
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	30
2. 薬理作用	30
VII. 薬物動態に関する項目	31
1. 血中濃度の推移・測定法	31
2. 薬物速度論的パラメータ	34
3. 吸収	35
4. 分布	35
5. 代謝	35
6. 排泄	36
7. トランスポーターに関する情報	36
8. 透析等による除去率	36
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	37
1. 警告内容とその理由	37
2. 禁忌内容とその理由	37
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	37
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	37
5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39
7. 相互作用	41
8. 副作用	49
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
10. 過量投与	51
11. 適用上の注意	51
12. その他の注意	52

IX. 非臨床試験に関する項目	53
1. 薬理試験	53
2. 毒性試験	53
X. 管理的事項に関する項目	54
1. 規制区分	54
2. 有効期間又は使用期限	54
3. 貯法・保存条件	54
4. 薬剤取扱い上の注意点	54
5. 承認条件等	54
6. 包装	54
7. 容器の材質	55
8. 同一成分・同効薬	55
9. 国際誕生年月日	55
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	55
11. 薬価基準収載年月日	55
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	56
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
14. 再審査期間	56
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	56
16. 各種コード	56
17. 保険給付上の注意	56
XI. 文献	57
1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	58
XII. 参考資料	59
1. 主な外国での発売状況	59
2. 海外における臨床支援情報	59
XIII. 備考	60
その他の関連資料	60

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ネオメルクカプセル 10mg、ネオメルクカプセル 25mg、ネオメルクカプセル 50mg 及びネオメルク細粒 17%は、マイラン製薬が後発医薬品として開発を企画し、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実施し、ネオメルクカプセル 25mg 及びネオメルクカプセル 50mg は 2002 年 3 月、ネオメルクカプセル 10mg は 2004 年 2 月、ネオメルク細粒 17%は 2005 年 3 月にそれぞれ承認を取得した。

その後、販売名を 2009 年 1 月にシクロスポリンカプセル 10mg 「マイラン」、シクロスポリンカプセル 25mg 「マイラン」、シクロスポリンカプセル 50mg 「マイラン」、シクロスポリン細粒 17% 「マイラン」に、2014 年 2 月にシクロスポリンカプセル 10mg 「ファイザー」、シクロスポリンカプセル 25mg 「ファイザー」、シクロスポリンカプセル 50mg 「ファイザー」、シクロスポリン細粒 17% 「ファイザー」に変更した。

2017 年 12 月に「再生不良性貧血」に対する効能・効果及び用法・用量が追加承認された。

2022 年 6 月、マイラン製薬株式会社からマイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）へ製造販売移管したため、販売名をシクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」、シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」、シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」、シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は吸収のバラつきが少なく、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。また、きめ細かく用法及び用量の調節がしやすい細粒剤もある。

2. 効能又は効果は次の通りである。

- ・ 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸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）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
- ・ 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、乾癬性関節炎
- ・ 再生不良性貧血、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）
- ・ アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）
- ・ 細胞移植に伴う免疫反応の抑制

3. 誤投与防止のための認識性向上の取り組み

1) 包装（小函、PTP シート、分包シート）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント*」を採用することで、誤認防止と低視力状態に対応できるように可読性を高めている^{1)、2)、3)}。

2) 規格取り違えを防ぐ試みとして、複数規格の製剤は、上の規格（高用量）がある場合、記載含量の上に▲を配置し、中間の規格がある場合、記載含量の上下に▲▼を配置し、下の規格（低用量）がある場合は、記載含量の下に▼を配置している（カプセル剤）。

また、単一規格のみの製剤では、記載含量を▲▼で囲んでいる（細粒剤）。

3) PTP シートや分包シートのデザインを工夫することで識別性を高めている。

4. シクロスポリンの重大な副作用として、腎障害、肝障害、肝不全、可逆性後白質脳症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害、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、悪性腫瘍（特に皮膚）、神経ベーチェット病症状、クリーゼが報告されている。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目の「8. 副作用」の項参照）

* 「つたわるフォント」は、誤認を防ぐこと、可読性を高めることを目的に、慶應義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」

シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」

シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」

シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」

(2) 洋名

CICLOSPORIN Capsules, Fine Granules

(3) 名称の由来

有効成分であるシクロスポリンに剤形、含量及び「V T R S」を付した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

シクロスポリン (JAN)

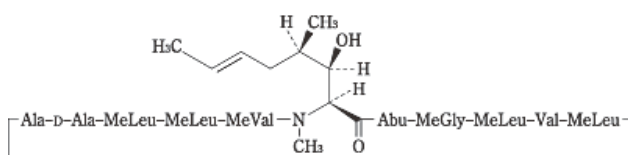
(2) 洋名 (命名法)

Ciclosporin (JAN、INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



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

4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

分子量：1202.61

5. 化学名 (命名法)

cyclo{-[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylaminoct-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-} (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：サイクロスポリン A

7. CAS 登録番号

59865-13-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

施光度 $[\alpha]_D^{20}$ ： $-185\sim-193^\circ$ （乾燥物に換算したもの0.1g、メタノール、20mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「シクロスポリン」確認試験による。

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法

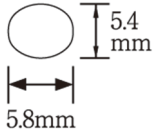
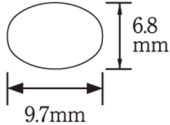
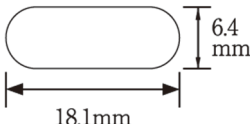
日本薬局方「シクロスポリン」定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	外形	色調等
シクロスポリンカプセル 10mg「VTR S」		カプセル：帯黄白色の光沢のある軟カプセルである 内容物：微黄色～淡黄色澄明の油状の液で、粘性がある
シクロスポリンカプセル 25mg「VTR S」		カプセル：淡黄色の光沢のある軟カプセルである 内容物：微黄色～淡黄色澄明の油状の液で、粘性がある
シクロスポリンカプセル 50mg「VTR S」		カプセル：帯黄白色の光沢のある軟カプセルである 内容物：微黄色～淡黄色澄明の油状の液で、粘性がある
シクロスポリン細粒 17% 「VTR S」	—	白色～微黄色の粒

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

シクロスポリンカプセル 10mg「VTR S」：MH175(PTPに表示)
シクロスポリンカプセル 25mg「VTR S」：MH177(PTPに表示)
シクロスポリンカプセル 50mg「VTR S」：MH178(PTPに表示)
シクロスポリン細粒 17%「VTR S」：MH184(分包シートに表示)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

シクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」
1 カプセル中 日局 シクロスポリン 10mg
シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」
1 カプセル中 日局 シクロスポリン 25mg
シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」
1 カプセル中 日局 シクロスポリン 50mg
シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」
1g 中 日局 シクロスポリン 170mg

(2) 添加物

シクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」
プロピレングリコール脂肪酸エステル、中鎖脂肪酸トリグリセリド他 3 成分
(カプセル本体) コハク化ゼラチン、濃グリセリン、ポリソルベート 80、酸化チタン
シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」
プロピレングリコール脂肪酸エステル、中鎖脂肪酸トリグリセリド他 3 成分
(カプセル本体) コハク化ゼラチン、濃グリセリン、ポリソルベート 80、酸化チタン、黄色三二酸化鉄
シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」
プロピレングリコール脂肪酸エステル、中鎖脂肪酸トリグリセリド他 3 成分
(カプセル本体) コハク化ゼラチン、濃グリセリン、ポリソルベート 80、酸化チタン
シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」
シヨ糖脂肪酸エステル、マクロゴール 6000、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当資料なし

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

加速試験^{4)、5)、6)、7)}

試験条件：40±1℃、75±5%RH

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、シクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」、シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」、シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」及びシクロスポリン細粒 17% 「V T R S」は、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

①シクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」
〔PTP 包装 (アルミピロー)〕

Lot.	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
A	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	純度試験 (1)	0.04~0.07	0.04	0.05	0.04~0.05
	類縁物質 (2)	0.01~0.02	0.16~0.17	0.15~0.16	0.01~0.11
	(%) (3)	0.05~0.12	0.13~0.14	0.10~0.11	0.16~0.17
	質量偏差試験	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験 (分.秒)	1.32~3.25	1.39~2.55	2.16~2.51	1.23~2.22
定量試験 (%)	99.0~100.5	97.4~98.8	97.2~99.2	96.6~97.9	
B	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	純度試験 (1)	0.03~0.05	0.04	0.04~0.06	0.05
	類縁物質 (2)	0.01~0.05	0.16~0.17	0.15~0.17	0.01~0.11
	(%) (3)	0.04~0.14	0.13~0.14	0.11~0.12	0.16~0.17
	質量偏差試験	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験 (分.秒)	1.52~2.53	1.52~2.53	2.29~3.10	1.47~2.49
定量試験 (%)	97.2~99.9	96.3~99.5	96.6~99.3	97.4~98.4	
C	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	純度試験 (1)	0.03~0.04	0.04	0.05	0.05
	類縁物質 (2)	0.01~0.02	0.16~0.17	0.15~0.16	0.01~0.11
	(%) (3)	0.06~0.09	0.13~0.14	0.11~0.12	0.16~0.17
	質量偏差試験	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験 (分.秒)	1.45~3.07	2.06~2.56	2.17~2.40	1.34~2.41
定量試験 (%)	97.8~99.4	98.9~99.2	97.6~99.4	97.2~98.0	

[判定値]

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。内容物は微黄色～淡黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。内容物の水溶液（1→300）は白濁し、24時間放置しても浮遊物を認めない。

確認試験 (1)：薄層クロマトグラフィー（試料溶液及び標準溶液から得たスポットは褐色を呈し、それらのRf値は等しい）

確認試験 (2)：液体クロマトグラフィー（試料溶液及び標準溶液のシクロスポリンの保持時間は等しい）

純度試験 (1)：保持時間比 0.6 限度値 0.75%以下

純度試験 (2)：保持時間比 0.9 限度値 0.25%以下

純度試験 (3)：保持時間比 1.1 限度値 0.5%以下

質量偏差試験：日局「質量偏差試験法」に適合（判定値は 15.0%を超えない）

崩壊試験：日局 崩壊試験法 カプセル剤の項に適合

定量試験：95~105%

②シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」
[PTP 包装 (アルミピロー)]

Lot.	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
A	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	純度試験 (1)	—	—	—	0.03~0.04
	類縁物質 (2)	—	—	—	< 定量限界
	(%) (3)	—	—	—	0.20~0.21
	質量偏差試験	適合	—	—	適合
	崩壊試験 (分.秒)	6.28~11.18	5.51~12.08	6.15~11.34	7.26~12.53
定量試験 (%)	99.5~100.3	98.3~99.3	98.7~99.5	98.0~99.6	
B	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	純度試験 (1)	—	—	—	0.04~0.05
	類縁物質 (2)	—	—	—	< 定量限界
	(%) (3)	—	—	—	0.23~0.25
	質量偏差試験	適合	—	—	適合
	崩壊試験 (分.秒)	6.41~12.06	6.43~12.29	6.27~12.33	7.34~13.20
定量試験 (%)	99.5~100.1	98.4~99.3	98.5~99.3	98.2~98.7	
C	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	純度試験 (1)	—	—	—	0.05~0.06
	類縁物質 (2)	—	—	—	< 定量限界
	(%) (3)	—	—	—	0.22~0.24
	質量偏差試験	適合	—	—	適合
	崩壊試験 (分.秒)	6.03~11.27	8.12~13.18	7.37~12.23	7.04~13.12
定量試験 (%)	99.2~99.5	98.9~99.2	98.0~99.3	97.8~98.9	

[判定値]

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。内容物は微黄色～淡黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。

確認試験 (1)：薄層クロマトグラフィー (試料溶液及び標準溶液から得たスポットは褐色を呈し、それらの Rf 値は等しい)

確認試験 (2)：液体クロマトグラフィー (試料溶液及び標準溶液のシクロスポリンの保持時間は等しい)

純度試験 (1)：保持時間比 0.6 限度値 0.75%以下

純度試験 (2)：保持時間比 0.9 限度値 0.25%以下

純度試験 (3)：保持時間比 1.1 限度値 0.5%以下

質量偏差試験：日局「質量偏差試験法」に適合 (判定値は 15.0%を超えない)

崩壊試験：日局「一般試験法 崩壊試験法 即放性製剤 カプセル剤」(20 分以内に全ての試料が崩壊する)

定量試験：95~105%

③シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」
〔PTP 包装 (アルミピロー)〕

Lot.	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
A	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	純度試験 (1)	—	—	—	0.04
	類縁物質 (2)	—	—	—	0.16~0.18
	(%) (3)	—	—	—	0.14~0.18
	質量偏差試験	適合	—	—	適合
	崩壊試験 (分.秒)	9.04~ 14.37	10.15~ 15.38	11.41~ 14.40	8.49~ 15.09
定量試験 (%)	98.7~100.1	99.0~99.5	98.8~99.4	97.6~99.1	
B	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	純度試験 (1)	—	—	—	0.04~0.05
	類縁物質 (2)	—	—	—	0.16~0.17
	(%) (3)	—	—	—	0.14~0.17
	質量偏差試験	適合	—	—	適合
	崩壊試験 (分.秒)	11.30~ 15.34	10.15~ 15.21	9.49~ 14.50	8.55~ 15.20
定量試験 (%)	99.5~100.1	97.6~99.5	98.1~99.2	97.4~98.8	
C	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	純度試験 (1)	—	—	—	0.04~0.05
	類縁物質 (2)	—	—	—	0.15~0.17
	(%) (3)	—	—	—	0.15
	質量偏差試験	適合	—	—	適合
	崩壊試験 (分.秒)	10.45~ 14.49	9.06~ 15.15	12.08~ 15.16	9.12~ 15.32
定量試験 (%)	99.7~100.8	98.5~99.2	98.5~99.1	98.0~98.9	

[判定値]

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。内容物は微黄色～淡黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。

確認試験 (1)：薄層クロマトグラフィー (試料溶液及び標準溶液から得たスポットは褐色を呈し、それらの Rf 値は等しい)

確認試験 (2)：液体クロマトグラフィー (試料溶液及び標準溶液のシクロスポリンの保持時間は等しい)

純度試験 (1)：保持時間比 0.6 限度値 0.75%以下

純度試験 (2)：保持時間比 0.9 限度値 0.25%以下

純度試験 (3)：保持時間比 1.1 限度値 0.5%以下

質量偏差試験：日局「質量偏差試験法」に適合 (判定値は 15.0%を超えない)

崩壊試験：日局「一般試験法 崩壊試験法 即放性製剤 カプセル剤」(20 分以内に全ての試料が崩壊する)

定量試験：95~105%

④シクロスポリン細粒 17% 「VTRS」
〔0.3g 分包包装 (アルミピロー)〕

Lot.	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
A	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性試験	適合	—	—	適合
	溶出試験 (%)	92.4~101.1	—	—	—
	粒度試験	適合	適合	適合	適合
	定量試験 (%)	101.2~102.0	100.8~101.5	100.1~100.6	100.9~102.1
	純度試験 (1) (2)	適合	適合*	適合*	適合*
B	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性試験	適合	—	—	適合
	溶出試験 (%)	92.8~101.5	—	—	—
	粒度試験	適合	適合	適合	適合
	定量試験 (%)	99.7~102.4	101.0~102.4	99.9~101.3	101.1~101.4
	純度試験 (1) (2)	適合	適合*	適合*	適合*
C	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性試験	適合	—	—	適合
	溶出試験 (%)	91.0~100.5	—	—	—
	粒度試験	適合	適合	適合	適合
	定量試験 (%)	100.0~102.0	100.8~101.1	99.7~100.3	100.3~101.6
	純度試験 (1) (2)	適合	適合*	適合*	適合*

*純度試験 (2) は未実施

[判定値]

性状：白色～微黄色の粒

確認試験 (1)：薄層クロマトグラフィー（試料溶液及び標準溶液から得たスポットの色調及び Rf 値は等しい）

確認試験 (2)：液体クロマトグラフィー（試料溶液及び標準溶液から得たシクロスポリンの保持時間は等しい）

製剤均一性試験：日局「質量偏差試験法」に適合（判定値は 15.0%を超えない）

溶出試験：水、900mL、パドル法、50 回転で実施した時の 30 分間の溶出率は 85%以上である。

粒度試験：10 号（1700 μm）ふるいに残る粒が 0%、200 号（75 μm）ふるいを通過する粒が 10%以下

定量試験：95～105%

純度試験 (1)：（類縁物質）シクロスポリンのピークの保持時間に対する保持時間比 0.6、0.9 及び 1.1 に相当するそれぞれのピーク面積は、標準溶液のシクロスポリンピーク面積の、それぞれ 0.75 倍以下、0.25 倍以下及び 0.5 倍以下である。

純度試験 (2)：（残留溶媒）エタノール：1000ppm 以下、ジクロロメタン：200ppm 以下

[ポリエチレン容器包装 (乾燥剤)]

Lot.	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
A	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	溶出試験 (%)	92.4~101.1	—	—	—
	粒度試験	適合	適合	適合	適合
	定量試験 (%)	101.2~102.0	101.4~101.7	99.8~100.8	101.1~101.7
	純度試験 (1) (2)	適合	適合*	適合*	適合*
B	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	溶出試験 (%)	92.8~101.5	—	—	—
	粒度試験	適合	適合	適合	適合
	定量試験 (%)	99.7~102.4	101.4~101.9	99.9~100.5	100.8~101.9
	純度試験 (1) (2)	適合	適合*	適合*	適合*
C	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	溶出試験 (%)	91.0~100.5	—	—	—
	粒度試験	適合	適合	適合	適合
	定量試験 (%)	100.0~102.0	101.2~101.4	100.1~100.3	100.3~102.0
	純度試験 (1) (2)	適合	適合*	適合*	適合*

*純度試験 (2) は未実施

[判定値]

性状：白色～微黄色の粒

確認試験 (1)：薄層クロマトグラフィー (試料溶液及び標準溶液から得たスポットの色調及び Rf 値は等しい)

確認試験 (2)：液体クロマトグラフィー (試料溶液及び標準溶液から得たシクロスポリンの保持時間は等しい)

溶出試験：水、900mL、パドル法、50 回転で実施した時の 30 分間の溶出率は 85% 以上である。

粒度試験：10 号 (1700 μm) ふるいに残る粒が 0%、200 号 (75 μm) ふるいを通過する粒が 10% 以下

定量試験：95~105%

純度試験 (1)：(類縁物質) シクロスポリンのピークの保持時間に対する保持時間比 0.6、0.9 及び 1.1 に相当するそれぞれのピーク面積は、標準溶液のシクロスポリンピーク面積の、それぞれ 0.75 倍以下、0.25 倍以下及び 0.5 倍以下である。

純度試験 (2)：(残留溶媒) エタノール 1000ppm 以下、ジクロロメタン 200ppm 以下

無包装状態での安定性

〈シクロスポリンカプセル 10mg・25mg・50mg 「V T R S」〉⁸⁾

試験条件：湿度：30℃/75%RH シャーレ開放

測定時期：開始時、1、2、4週間後

試験項目：性状、含量、崩壊

試験回数：性状3回、含量3回、崩壊1回（6ベッセル）

①シクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」

[湿度に対する安定性試験 [30℃、75%RH]]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間	2週間	4週間
性状	淡黄色の光沢のある軟カプセル剤	軽く押さえるとき、柔らかくなっていた。	軽く押さえるとき、柔らかくなっていた。	軽く押さえるとき、柔らかくなっていた。
含量 (%) [対開始時 (%)]	100.7 [100.0]	99.2 [98.5]	98.8 [98.1]	100.3 [99.6]
崩壊 [最小—最大]	4分25秒～5分19秒			7分21秒～7分53秒

②シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」

[湿度に対する安定性試験 [30℃、75%RH]]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間	2週間	4週間
性状	淡黄色の光沢のある軟カプセル剤	軽く押さえるとき、柔らかくなっていた。	軽く押さえるとき、柔らかくなっていた。	軽く押さえるとき、柔らかくなっていた。
含量 (%) [対開始時 (%)]	99.7 [100.0]	99.3 [99.6]	99.6 [99.9]	100.2 [100.5]
崩壊 [最小—最大]	7分05秒～8分12秒			9分29秒～10分45秒

③シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」

[湿度に対する安定性試験 [30℃、75%RH]]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間	2週間	4週間
性状	淡黄色の光沢のある軟カプセル剤	軽く押さえるとき、柔らかくなっていた。	軽く押さえるとき、柔らかくなっていた。	軽く押さえるとき、柔らかくなっていた。
含量 (%) [対開始時 (%)]	98.8 [100.0]	99.3 [100.5]	100.0 [101.2]	98.2 [99.4]
崩壊 [最小—最大]	7分24秒～7分43秒			9分12秒～11分16秒

〈シクロスポリン細粒 17%「VTRS」〉⁹⁾

試験条件：①温度：40℃ 遮光瓶（密閉）

②湿度：30℃、75%RH シャーレ開放

③光：2000lx（総照射量 134 万 lx・hr）シャーレ開放

測定時期：開始時、1、2、4 週間

試験項目：性状、含量、溶出性

試験回数：性状 3 回、含量 3 回、溶出性 1 回（6 ベッセル）

①温度に対する安定性試験 [40℃]

測定項目	測定時期			
	開始時	1 週間	2 週間	4 週間
性状	微黄色の粒	微黄色の粒	微黄色の粒	微黄色の粒
含量 (%)	101.9	102.9	102.4	101.1
[対開始時 (%)]	[100.0]	[101.0]	[100.5]	[99.2]
溶出性 (%)	96.1			95.6
[最小—最大 (%)]	[93.6-100.0]			[92.7-98.4]

②湿度に対する安定性試験 [30℃、75%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	1 週間	2 週間	4 週間
性状	微黄色の粒	微黄色の塊	微黄色の塊	微黄色の塊
含量 (%)	101.9	101.8	102.9	103.9
[対開始時 (%)]	[100.0]	[99.9]	[101.0]	[102.0]
溶出性 (%)	96.1			96.7
[最小—最大 (%)]	[93.6-100.0]			[96.1-97.6]

③光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期			
	開始時	1 週間	2 週間	4 週間
性状	微黄色の粒	微黄色の粒	微黄色の粒	微黄色の粒
含量 (%)	101.9	96.0	93.1	89.3
[対開始時 (%)]	[100.0]	[94.2]	[91.4]	[87.6]
溶出性 (%)	96.1			82.7
[最小—最大 (%)]	[93.6-100.0]			[81.9-83.2]

※本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

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）

「XIII. 備考」の「その他の関連資料」の項参照

7. 溶出性

溶出挙動^{10) ~13)}

①シクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」

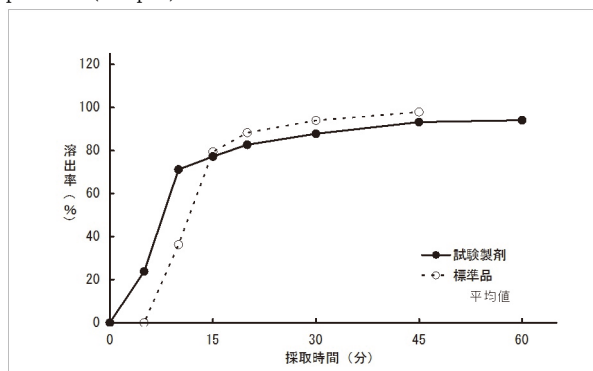
「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号) に基づき、シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」を標準品としてシクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」の溶出試験を実施した結果、いずれの試験液においても溶出挙動の同等性が示され、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

試験条件

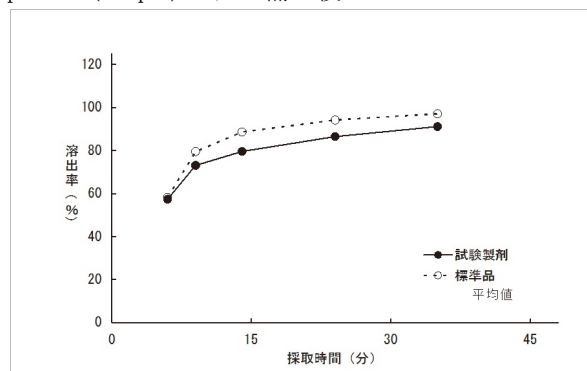
試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2 (日本薬局方崩壊試験第 1 液) pH3.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) pH6.8 (日本薬局方崩壊試験第 2 液) 水	900mL	50rpm
	pH3.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液)	900mL	100rpm

n=12

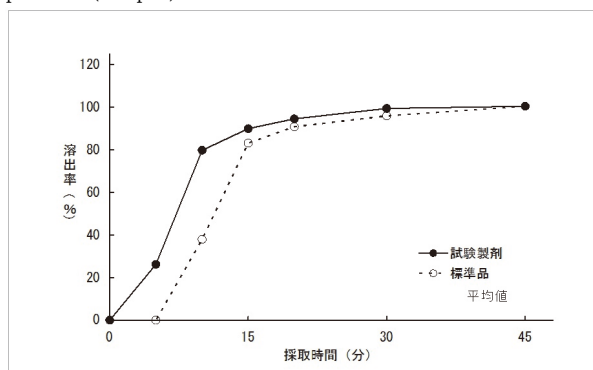
pH1.2 (50rpm)



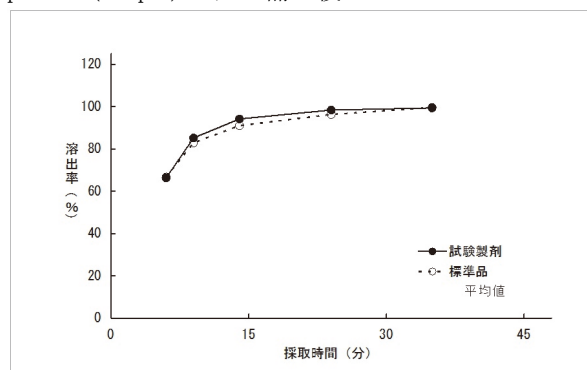
pH1.2 (50rpm) <ラグ補正後>



pH3.0 (50rpm)

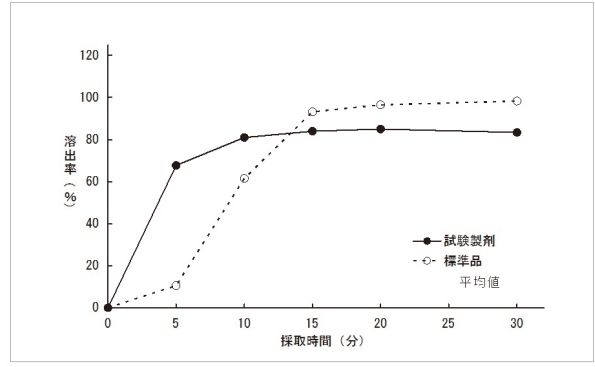
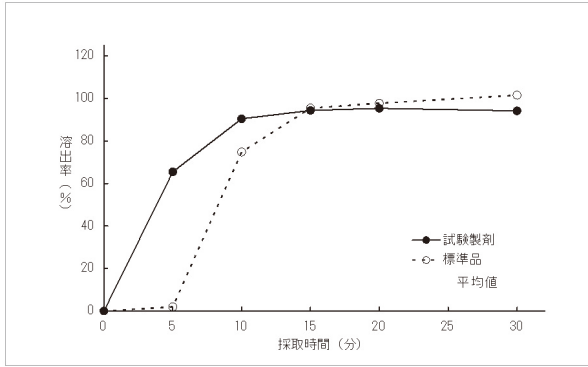


pH3.0 (50rpm) <ラグ補正後>

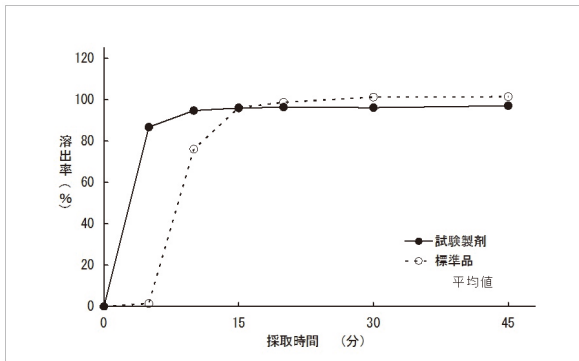


pH6.8 (50rpm)

水 (50rpm)



pH3.0 (100rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)						
		5分	10分	15分	20分	30分	45分	60分
pH1.2 50rpm	シクロスポリン カプセル 10mg 「V T R S」	23.8 ±23.7	71.2 ±13.7	77.2 ±10.7	82.7 ±8.1	87.8 ±5.9	93.2 ±5.1	94.1 ±3.7
	標準品	0.0	36.3 ±20.0	79.4 ±15.9	88.3 ±9.0	94.0 ±5.2	97.9 ±4.1	—
pH3.0 50rpm	シクロスポリン カプセル 10mg 「V T R S」	26.2 ±29.7	79.8 ±13.5	90.0 ±10.0	94.6 ±6.5	99.5 ±3.2	100.5 ±2.6	—
	標準品	0.0	38.0 ±27.8	83.2 ±8.4	90.9 ±7.0	96.0 ±5.4	100.5 ±3.6	—
pH6.8 50rpm	シクロスポリン カプセル 10mg 「V T R S」	65.5 ±23.1	90.5 ±6.9	94.4 ±3.1	95.4 ±2.7	94.2 ±2.4	—	—
	標準品	2.0 ±5.5	74.8 ±25.2	95.5 ±7.9	97.8 ±5.5	101.6 ±3.2	—	—
水 50rpm	シクロスポリン カプセル 10mg 「V T R S」	67.7 ±12.3	81.0 ±5.3	84.0 ±2.9	85.0 ±4.0	83.4 ±3.7	—	—
	標準品	10.5 ±28.1	61.5 ±34.5	93.2 ±12.1	96.5 ±5.5	98.3 ±3.1	—	—
pH3.0 100rpm	シクロスポリン カプセル 10mg 「V T R S」	86.7 ±11.6	94.7 ±6.3	95.9 ±4.3	96.3 ±4.0	96.1 ±4.6	97.0 ±4.3	—
	標準品	1.5 ±3.7	76.0 ±24.2	96.1 ±5.5	98.7 ±3.0	101.2 ±1.6	101.4 ±1.1	—

平均値±標準偏差 n=12

<ラグ補正後>

試験条件	薬剤	溶出率 (%)				
		6分	9分	14分	24分	35分
pH1.2 50rpm	シクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」	57.4	73.1	79.6	86.5	91.1
	標準品	58.2	79.5	88.6	94.2	97.1
pH3.0 50rpm	シクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」	66.3	85.2	94.2	98.4	99.4
	標準品	66.7	82.9	91.0	96.3	99.6

平均値 n=12

②シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」

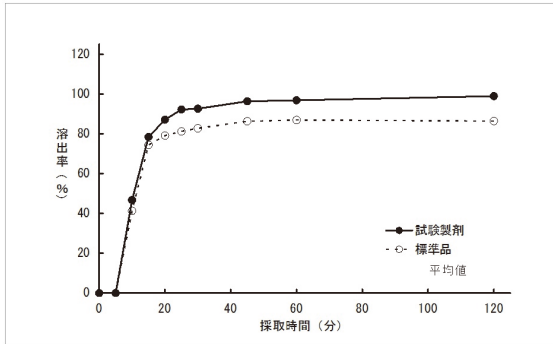
シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」 と標準品の溶出試験を実施した結果、シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」 はいずれの試験液においても溶出挙動が類似し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

試験条件

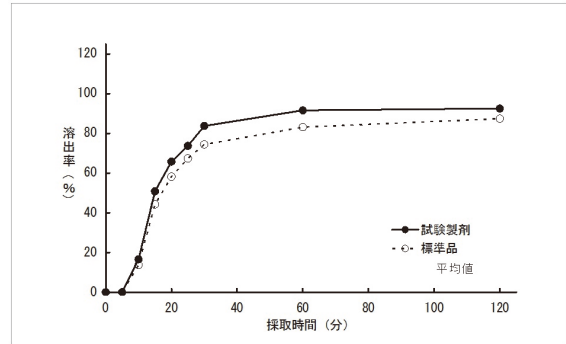
試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2 (日本薬局方崩壊試験第 1 液) pH4.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) pH6.8 (日本薬局方崩壊試験第 2 液) 水	900mL	50rpm
	pH4.0(薄めた McIlvaine 緩衝液)	900mL	100rpm

n=12

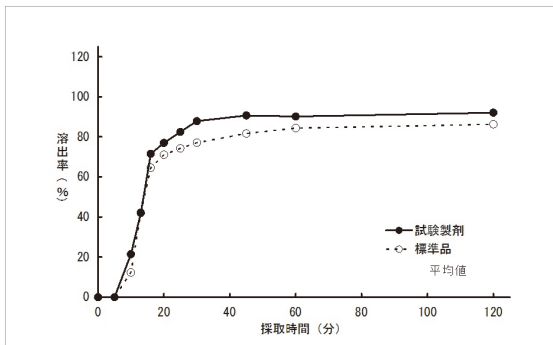
pH1.2 (50rpm)



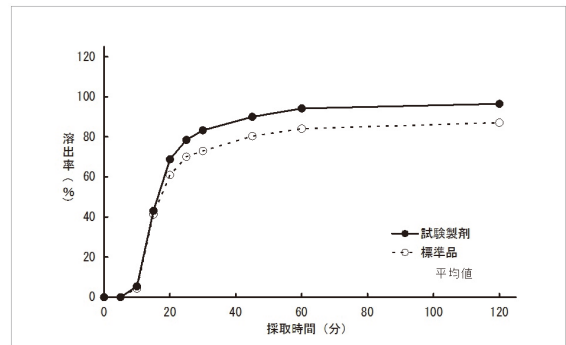
pH4.0 (50rpm)



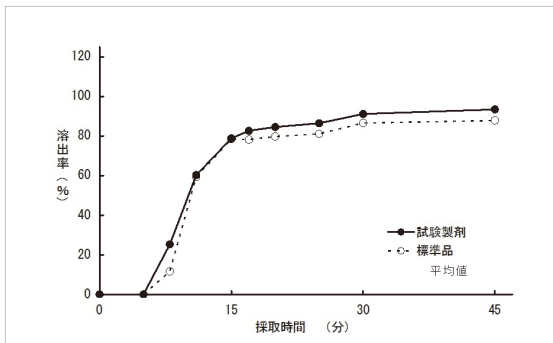
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH4.0 (100rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)													
		5分	8分	10分	11分	13分	15分	16分	17分	20分	25分	30分	45分	60分	120分
pH1.2 50rpm	シクロスポリン カプセル 25mg 「V T R S」	0.0	—	46.7 ±13.5	—	—	78.4 ±7.5	—	—	87.1 ±5.0	92.2 ±3.6	92.6 ±3.8	96.3 ±2.0	96.8 ±2.4	98.9 ±2.0
	標準品	0.0	—	41.3 ±30.8	—	—	74.4 ±7.5	—	—	79.1 ±5.6	81.2 ±4.6	82.8 ±3.9	86.3 ±2.2	86.9 ±2.0	86.4 ±1.9
pH4.0 50rpm	シクロスポリン カプセル 25mg 「V T R S」	0.0	—	16.6 ±9.6	—	—	50.8 ±10.2	—	—	65.8 ±6.6	73.7 ±6.3	83.7 ±5.7	—	91.6 ±3.1	92.5 ±2.7
	標準品	0.0	—	13.7 ±22.2	—	—	44.2 ±24.7	—	—	58.2 ±20.3	67.4 ±12.4	74.4 ±7.0	—	83.1 ±4.5	87.4 ±0.9
pH6.8 50rpm	シクロスポリン カプセル 25mg 「V T R S」	0.0	—	21.5 ±13.2	—	42.0 ±10.4	—	71.6 ±9.7	—	77.0 ±7.4	82.5 ±4.4	87.9 ±2.9	90.7 ±2.7	90.2 ±3.0	92.1 ±2.4
	標準品	0.0	—	12.3 ±14.1	—	42.2 ±22.0	—	64.6 ±13.6	—	71.1 ±4.7	74.3 ±3.7	77.1 ±3.9	81.7 ±2.8	84.4 ±2.0	86.3 ±1.3
水 50rpm	シクロスポリン カプセル 25mg 「V T R S」	0.0	—	5.4 ±5.0	—	—	43.1 ±6.7	—	—	68.8 ±7.7	78.5 ±7.9	83.3 ±5.1	90.0 ±4.3	94.2 ±2.0	96.5 ±1.8
	標準品	0.0	—	4.3 ±4.7	—	—	41.3 ±26.8	—	—	61.0 ±19.4	70.1 ±18.9	73.0 ±17.1	80.4 ±3.6	84.1 ±2.2	87.1 ±1.5
pH4.0 100rpm	シクロスポリン カプセル 25mg 「V T R S」	0.0	25.3 ±9.8	—	60.3 ±8.7	—	78.8 ±6.9	—	82.6 ±4.7	84.5 ±3.5	86.4 ±2.1	91.1 ±2.3	93.4 ±2.4	—	—
	標準品	0.0	11.6 ±10.6	—	59.3 ±16.4	—	78.4 ±3.4	—	78.2 ±3.2	79.7 ±2.7	81.1 ±2.0	86.5 ±8.2	87.8 ±3.3	—	—

平均値±標準偏差 n=12

③シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」

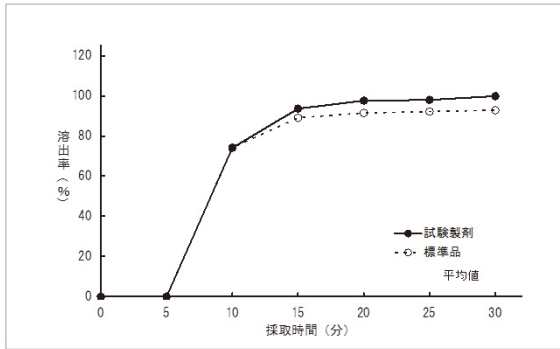
シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」 と標準品の溶出試験を実施した結果、シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」 はいずれの試験液においても溶出挙動が類似し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

試験条件

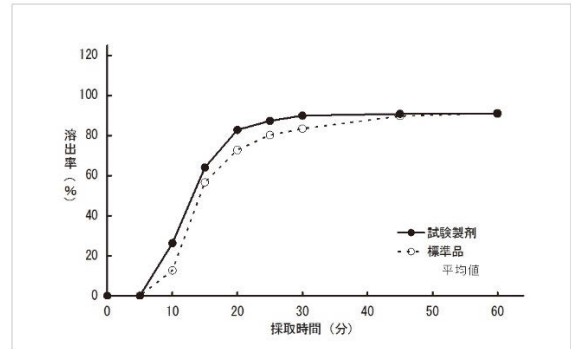
試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2 (日本薬局方崩壊試験第1液) pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) pH6.8 (日本薬局方崩壊試験第2液) 水	900mL	50rpm
	pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液)	900mL	100rpm

n=12

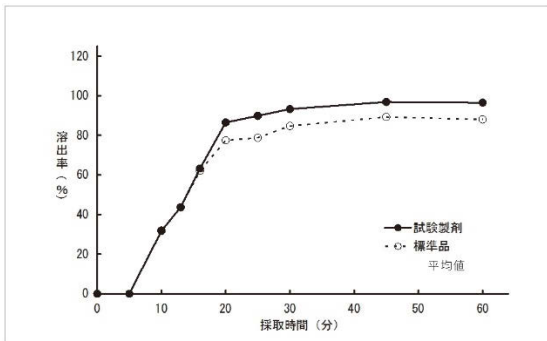
pH1.2 (50rpm)



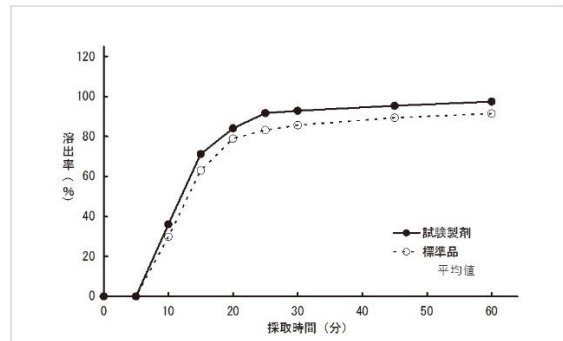
pH5.0 (50rpm)



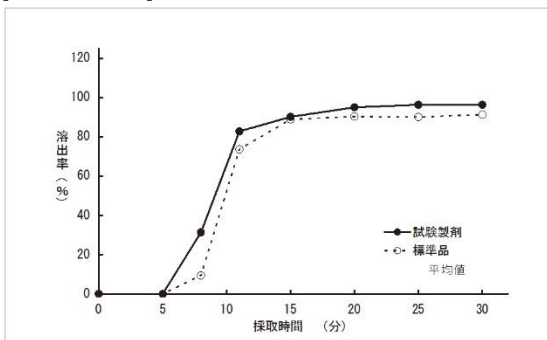
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH5.0 (100rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)											
		5分	8分	10分	11分	13分	15分	16分	20分	25分	30分	45分	60分
pH1.2 50rpm	シクロスポリン カプセル 50mg 「V T R S」	0.0	—	74.1 ±3.4	—	—	93.6 ±3.1	—	97.6 ±2.7	98.0 ±2.6	99.9 ±1.0	—	—
	標準品	0.0	—	74.2 ±17.1	—	—	89.1 ±6.3	—	91.5 ±3.8	92.2 ±3.0	92.9 ±2.8	—	—
pH5.0 50rpm	シクロスポリン カプセル 50mg 「V T R S」	0.0	—	26.2 ±14.2	—	—	64.0 ±10.7	—	82.8 ±7.5	87.3 ±4.1	89.9 ±4.2	90.8 ±2.3	90.9 ±2.7
	標準品	0.0	—	12.7 ±13.1	—	—	56.6 ±20.5	—	72.8 ±19.5	80.2 ±6.2	83.4 ±4.2	89.7 ±6.5	91.2 ±4.7
pH6.8 50rpm	シクロスポリン カプセル 50mg 「V T R S」	0.0	—	31.7 ±13.4	—	43.8 ±13.9	—	63.3 ±8.7	86.5 ±5.3	89.9 ±4.5	93.3 ±1.8	96.9 ±1.5	96.5 ±1.3
	標準品	0.0	—	32.0 ±22.4	—	43.7 ±18.1	—	62.1 ±19.2	77.5 ±8.9	78.8 ±8.7	84.7 ±4.9	89.3 ±4.2	88.1 ±3.3
水 50rpm	シクロスポリン カプセル 50mg 「V T R S」	0.0	—	36.1 ±11.6	—	—	71.2 ±10.7	—	84.1 ±5.6	91.7 ±2.6	92.9 ±2.4	95.4 ±1.2	97.5 ±2.0
	標準品	0.0	—	29.8 ±24.3	—	—	63.0 ±19.7	—	79.0 ±8.7	83.2 ±6.9	85.7 ±6.0	89.4 ±3.9	91.5 ±3.2
pH5.0 100rpm	シクロスポリン カプセル 50mg 「V T R S」	0.0	31.4 ±9.2	—	82.8 ±6.8	—	90.2 ±4.4	—	95.0 ±1.3	96.3 ±1.7	96.3 ±1.5	—	—
	標準品	0.0	9.4 ±7.2	—	73.7 ±20.8	—	88.9 ±4.6	—	90.3 ±1.5	90.1 ±2.8	91.3 ±1.7	—	—

平均値±標準偏差 n=12

④シクロスポリン細粒 17%「V T R S」

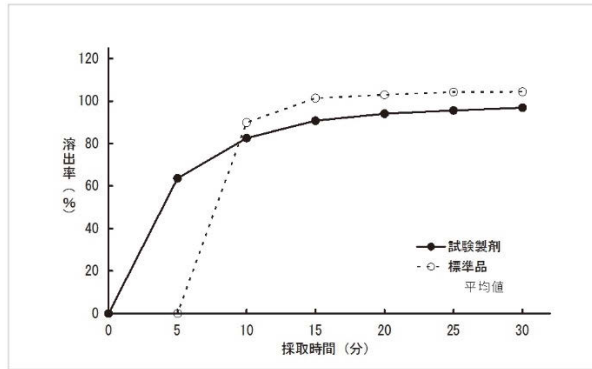
シクロスポリン細粒 17%「V T R S」と標準品の溶出試験を実施した結果、シクロスポリン細粒 17%「V T R S」はいずれの試験液においても溶出挙動が類似し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

試験条件

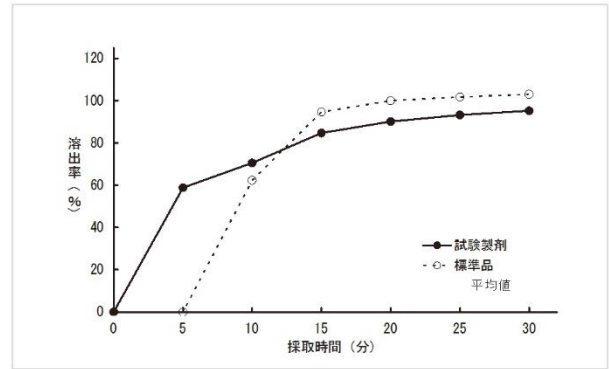
試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2 (日本薬局方崩壊試験第1液) pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) pH6.8 (日本薬局方崩壊試験第2液) 水	900mL	50rpm
	pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液)	900mL	100rpm

n=12

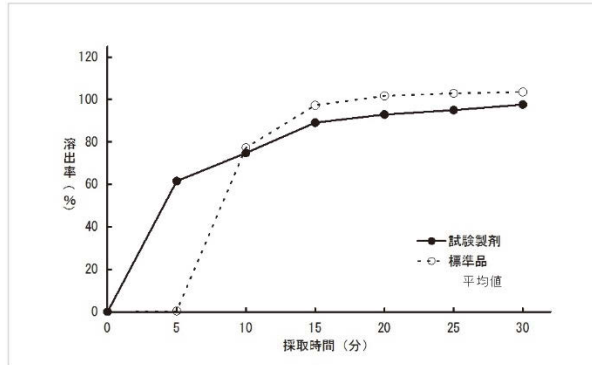
pH1.2 (50rpm)



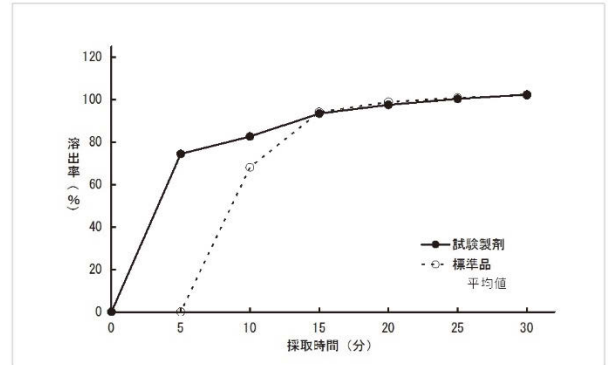
pH5.0 (50rpm)



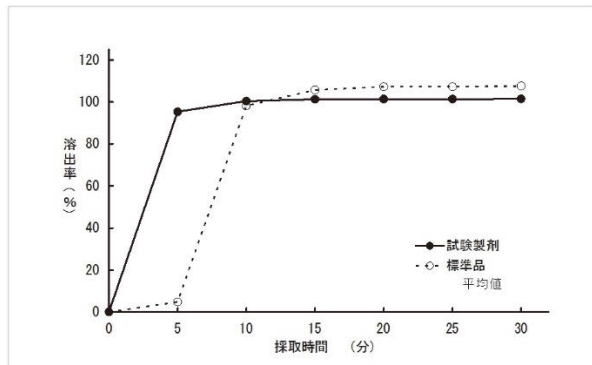
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH5.0 (100rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)					
		5分	10分	15分	20分	25分	30分
pH1.2 50rpm	シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」	63.7 ±5.0	82.6 ±7.5	90.8 ±4.2	94.1 ±2.3	95.6 ±2.5	96.9 ±2.2
	標準品	0.0 ±0.0	89.9 ±5.8	101.4 ±4.5	103.0 ±3.3	104.3 ±3.3	104.4 ±3.2
pH5.0 50rpm	シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」	58.8 ±6.4	70.5 ±8.3	84.7 ±4.4	90.1 ±3.7	93.2 ±3.5	95.2 ±3.5
	標準品	0.0 ±0.0	62.3 ±24.4	94.6 ±6.1	100.0 ±3.0	101.7 ±2.8	103.0 ±2.9
pH6.8 50rpm	シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」	61.6 ±6.7	74.8 ±6.6	89.1 ±3.5	92.9 ±4.0	95.0 ±3.6	97.6 ±4.2
	標準品	0.4 ±1.2	77.3 ±14.9	97.3 ±6.0	101.7 ±3.3	102.9 ±3.5	103.5 ±3.4
水 50rpm	シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」	74.4 ±8.3	82.6 ±7.3	93.4 ±4.0	97.5 ±3.3	100.3 ±3.3	102.3 ±3.1
	標準品	0.0 ±0.0	68.1 ±20.2	94.1 ±4.9	98.8 ±3.5	100.8 ±3.0	102.0 ±3.0
pH5.0 100rpm	シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」	95.4 ±2.4	100.4 ±1.0	101.3 ±1.2	101.4 ±1.4	101.4 ±1.1	101.5 ±1.0
	標準品	4.8 ±15.9	98.2 ±3.6	105.7 ±1.7	107.3 ±1.2	107.3 ±1.9	107.6 ±1.3

平均値±標準偏差 n=12

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

- (1) 薄層クロマトグラフィー
- (2) 液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 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、小腸移植
- 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）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
- 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、乾癬性関節炎
- 再生不良性貧血、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）
- アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）
- 細胞移植に伴う免疫反応の抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈再生不良性貧血〉

5.1 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。また、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。

〈ネフローゼ症候群〉

5.2 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。

〈全身型重症筋無力症〉

5.3 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。

〈アトピー性皮膚炎〉

5.4 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈腎移植〉

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。

〈肝移植〉

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。

〈心移植、肺移植、脾移植〉

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。

〈小腸移植〉

通常、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。ただし、通常移植 1 日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

〈骨髄移植〉

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 ヶ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

〈ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎〉

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 ヶ月毎に 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。

〈乾癬〉

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 ヶ月毎に 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。

〈再生不良性貧血〉

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、患者の状態により適宜増減する。

〈ネフローゼ症候群〉

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。

〈全身型重症筋無力症〉

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。

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはシクロスポリンとして 1 日量 3mg/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が 1 日量 5mg/kg を超えないこと。

〈細胞移植に伴う免疫反応の抑制〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 サンディミュン（内用液又はカプセル）から本剤に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、 C_{max} ）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。[1.3、16.1.1、16.1.2 参照]

7.2 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。
[8.1 参照]

7.2.1 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。

7.2.2 ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、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、アトピー性皮膚炎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。

〈臓器移植〉

7.3 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。

〈再生不良性貧血〉

7.4 本剤の投与量及び投与期間について、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、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。

〈ネフローゼ症候群〉

7.5 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。

7.6 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。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.7 投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索的試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈腎移植〉

国内臨床試験¹⁴⁾、¹⁵⁾

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ネオオーラルへの切り換え例では、検討した 55 例全例で試験期間終了まで移植腎の生着が維持された。

〈心移植〉

①外国臨床試験¹⁶⁾

ネオオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後 6 ヶ月までの成績では、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、ネオオーラル群 42.6%（80 例/188 例）、サンディミュン群 41.7%（80 例/192 例）であった。また、生存率はネオオーラル群 93.1%（175 例/188 例）、サンディミュン群 92.7%（178 例/192 例）であった。移植後 6 ヶ月までに 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。

②外国臨床試験¹⁷⁾

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。

〈肺移植〉

①外国臨床試験¹⁸⁾

片肺移植患者 73 例及び両肺移植患者 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。

②外国臨床試験¹⁹⁾

片肺又は両肺移植患者 44 例を ATG（抗胸腺細胞免疫グロブリン）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。

〈膵移植〉

①外国臨床試験²⁰⁾

膵腎同時移植患者 476 例の 1 年、5 年及び 10 年生存率は、それぞれ 96.5%、88.9%及び 79.5%であった。また、移植膵の 1 年、5 年及び 10 年生着率は、それぞれ 87.9%、78.9%及び 68.4%、移植腎では、それぞれ 88.4%、81.0%及び 63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害 (46%)、敗血症 (16%)、悪性腫瘍 (13%) であった。

②外国臨床試験²¹⁾

膵腎同時移植患者 50 例を ATG 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、移植後 1 年までの移植膵に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応は ATG 群 36% (9 例/25 例)、非 ATG 群 76% (19 例/25 例) と ATG 群で有意 ($p < 0.01$) に少なかった。

〈小腸移植〉

外国臨床試験^{22)、23)}

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の抑制効果に関して報告されている。

〈ベーチェット病〉

国内臨床試験²⁴⁾

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。

〈乾癬〉

国内臨床試験^{25)、26)}

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ネオーラルへ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。

〈再生不良性貧血、赤芽球癆〉

①国内臨床試験²⁷⁾

重症再生不良性貧血、赤芽球癆患者への新規投与 (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ネオーラルへの切り換え例 (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。

②国内第Ⅱ/Ⅲ相試験²⁸⁾

中等症以上の ATG 未治療の再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、ATG、シクロスポリン及びエルトロンボパグの 3 剤を併用した結果、奏効率は 70.0% (7 例/10 例) であった。なお、奏効率は寛解 (輸血非依存かつ血球数の改善) が得られた患者の割合と定義した。

③国内第Ⅱ/Ⅲ相試験²⁹⁾

中等症以上かつ血小板数 $30,000/\mu\text{L}$ 未満の ATG 治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又は ATG 治療が受けられない再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、シクロスポリン投与中の患者の 75.0% (6 例/8 例) に投与開始 26 週時に血液学的反応率の改善が認められた。なお、血液学的反応率は 1 系統以上の血球に改善 [血小板数が $\geq 20,000/\mu\text{L}$ 増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が $\geq 1.5\text{g/dL}$ 増加 (投与前値が 9g/dL 未満の場合) 又は赤血球輸血量の減少、好中球数が $\geq 100\%$ (投与前値が $500/\mu\text{L}$ 未満の場合) 又は $\geq 500/\mu\text{L}$ 増加のうち、1 つ以上該当] を認めた患者の割合と定義した。

〈ネフローゼ症候群〉

国内臨床試験³⁰⁾

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ネオーラルへの切り換え例では、頻回再発型患者の 18 例、ステロイド抵抗性患者は 1 例を除く 12 例で効果が維持された。

〈アトピー性皮膚炎〉

国内第Ⅲ相試験³¹⁾

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオオーラル 3mg/kg/日 (2~5mg/kg/日) を 1 日 2 回に分けて 8 週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差 (ネオオーラル群-プラセボ群、以下同様) の平均値 (95%信頼区間) は-30.3% (-41.1%~-19.6%) であり、投与群間に有意差が認められた ($p < 0.001$ 、対応のない t 検定)。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値 (95%信頼区間) は-21.8% (-32.8%~-10.9%) であり、投与群間に有意差が認められた ($p < 0.001$ 、対応のない t 検定)。以上より、ネオオーラル群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された。

評価項目 投与群	例数	ベースライン 平均値±S.D.	ベースラインから の変化率平均値 ±S.E.	変化率の群間差		
				平均値	95%信頼区間	p 値
重症度スコア						
ネオオーラル群	44	54.0±16.3	-63.0±3.43	-30.3 (-41.1~-19.6)	<0.001	
プラセボ群	45	51.1±16.1	-32.6±4.18			
罹病範囲スコア						
ネオオーラル群	44	74.2±14.6	-41.4±4.08	-21.8 (-32.8~-10.9)	<0.001	
プラセボ群	45	69.0±12.7	-19.5±3.71			

重症度スコア：4 項目の臨床所見 (紅斑・浮腫 (浸潤)、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化) を 8 ヶ所の身体部分ごとに 4 段階 (0-3) で点数化 (最大値 96) 罹病範囲スコア：8 ヶ所の身体部分 (全身に対する比率) ごとに 4 段階 (0、1/3、2/3、3/3) で点数化 (最大値 100)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

カルシニューリンインヒビター

タクロリムス水和物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

シクロスポリンの作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。シクロスポリンは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産生が抑制される^{32)、33)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) マイトジェン刺激によるリンパ球増殖抑制作用³⁴⁾

シクロスポリンはマイトジェン刺激をしたヒト末梢血リンパ球及びマウス脾細胞においてリンパ球の増殖反応を抑制した (*in vitro*)。

2) インターロイキン-2等のサイトカイン産生抑制作用^{35)、36)}

シクロスポリンは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) 移植モデルへの作用^{37)~44)}

シクロスポリンは動物において、腎 (ウサギ、イヌ)、肝 (イヌ)、骨髄 (ウサギ、ラット)、心 (ブタ)、肺 (イヌ)、脾 (イヌ)、小腸 (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。

4) 実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) への作用⁴⁵⁾

シクロスポリンは網膜可溶性抗原 (S抗原) によって引き起こされる実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (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)。

5) 再生不良性貧血改善作用⁴⁶⁾

再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したT細胞クローンによる造血前駆細胞増殖の阻害は、シクロスポリンの添加によって部分的に無効にされた。

6) 抗GBM腎炎モデルへの作用⁴⁷⁾

シクロスポリンは抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて用量依存的に腎炎の発症を抑制した。

7) アトピー性皮膚炎モデルへの作用⁴⁸⁾

シクロスポリンをアトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/Ngaマウス) に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。

また、そう痒行動回数は対照群と比較すると本剤投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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^{49) ~51)}

シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」: 1.50±0.25 (hr)

シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」: 1.40±0.32 (hr)

シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」: 1.58±0.34 (hr)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

血中濃度^{52)、53)}

①移植後腎機能の安定した 18 例の腎移植患者に、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、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。[「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「1. 警告内容とその理由」「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照]

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン
AUC _{0-12hr} /Dose (ng・hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701
C _{min} /Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420
T _{max} (hr)	1.1±0.21	1.6±1.57

(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、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_{1-5hr} が 10ng・hr/mL/mg 以下を参考基準値として症例検討会で判定) [「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「1. 警告内容とその理由」「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照]

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン
AUC _{0-12hr} /Dose (ng・hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87
C _{min} /Dose (ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23
T _{max} (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1

(平均値±S.D)

生物学的同等性試験^{49) ~51)}

①シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」

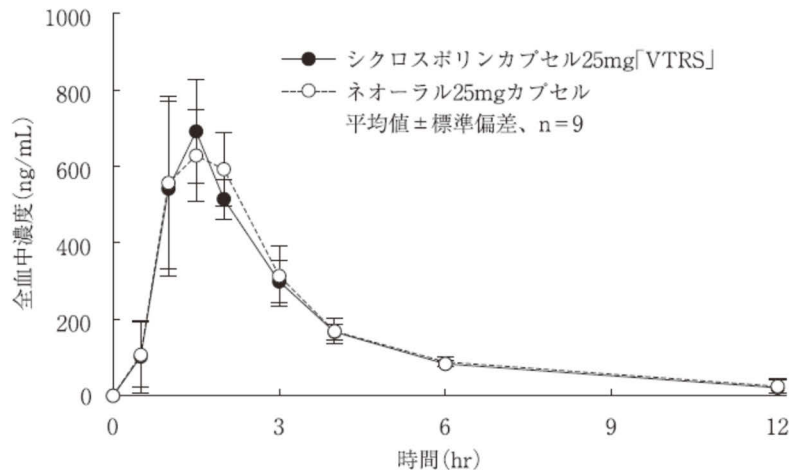
シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」とネオーラル 25mg カプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ 4 カプセル (シクロスポリンとして 100mg) 健康成人男子に絶食時単回経口投与して全血中シクロスポリン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

全血中シクロスポリンの薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
シクロスポリンカプセル 25mg「VTRS」	2035±199	716.3±118.1	1.50±0.25	2.96±1.37
ネオーラル25mgカプセル	2122±183	706.3±129.8	1.50±0.43	3.07±1.19

(平均値±標準偏差、n=9)

全血中シクロスポリンの濃度推移



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。

②シクロスポリンカプセル 50mg「VTRS」

シクロスポリンカプセル 50mg「VTRS」とネオーラル 50mg カプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ 2 カプセル (シクロスポリンとして 100mg) 健康成人男子に絶食時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 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

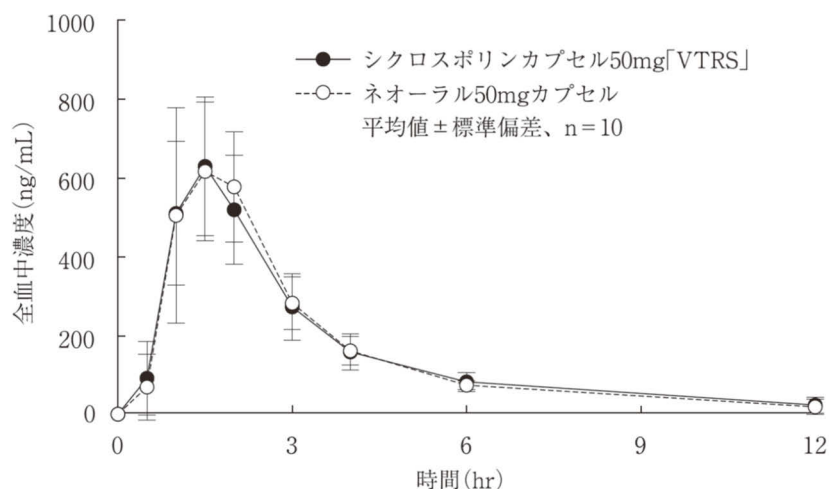
注) 本邦で承認されている効能又は効果は、「腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制、ベーチェット病 (眼症状のある場合)、及びその他の非感染性ぶどう膜炎 (既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る)、尋常性乾癬 (皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合)、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎、再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合)、全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において、ステ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)、アトピー性皮膚炎 (既存治療で十分な効果が得られない患者)、細胞移植に伴う免疫反応の抑制」である。

全血中シクロスポリンの薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
シクロスポリンカプセル 50mg「VTRS」	1905 ± 332	688.8 ± 131.5	1.40 ± 0.32	3.02 ± 1.13
ネオーラル50mgカプセル	1895 ± 307	697.4 ± 158.9	1.50 ± 0.33	2.68 ± 1.17

(平均値 ± 標準偏差、n = 10)

全血中シクロスポリンの濃度推移



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。

③シクロスポリン細粒17%「VTRS」

シクロスポリン細粒 17%「VTRS」とネオーラル 50mg カプセルを、クロスオーバー法によりそれぞれ 0.6g 又は 2 カプセル (シクロスポリンとして 100mg) 健康成人男子に絶食時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 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

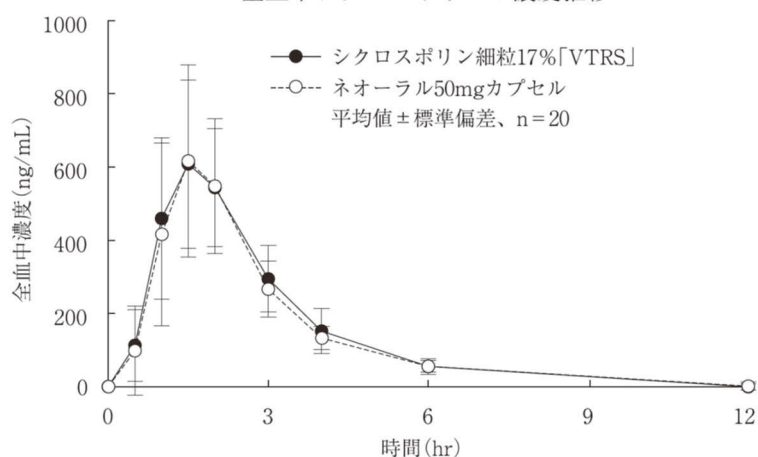
注) 本邦で承認されている効能又は効果は、「腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制、ベーチェット病 (眼症状のある場合)、及びその他の非感染性ぶどう膜炎 (既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る)、尋常性乾癬 (皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合)、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎、再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合)、全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において、ステ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)、アトピー性皮膚炎 (既存治療で十分な効果が得られない患者)、細胞移植に伴う免疫反応の抑制」である。

全血中シクロスポリンの薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
シクロスポリン細粒17% 「VTRS」	1806.19±506.77	678.96±217.08	1.58±0.34	1.38±0.55
ネオオーラル50mgカプセル	1730.59±447.76	703.07±219.13	1.58±0.34	1.63±0.74

(平均値±標準偏差、n=20)

全血中シクロスポリンの濃度推移



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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ⁵⁴⁾

平均 34% (20~50%)

(4) 消失速度定数

シクロスポリンカプセル 25mg 「VTRS」: 0.29±0.15 h⁻¹

シクロスポリンカプセル 50mg 「VTRS」: 0.27±0.11 h⁻¹

シクロスポリン細粒 17% 「VTRS」: 0.55±0.13 h⁻¹

(5) クリアランス⁵⁴⁾

3.1mL/min/ (個体)

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。

(6) 分布容積⁵⁴⁾

平均 800L (骨髄移植患者、60 kg 体重当たり)

(7) 血漿蛋白結合率⁵⁴⁾

90%以上 (骨髄移植患者)

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

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。

(3) 乳汁への移行性

母乳中へ移行するとの報告がある。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性⁵⁴⁾

全血中では 50～60%が赤血球に存在し、約 20%が血漿中、5～20%が白血球に分布する。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{55) ~57)}

主として肝で行われる。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 (*in vitro*)。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合⁵⁴⁾

10～27%が初回通過効果を受ける。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路⁵⁴⁾

主に胆汁を介して糞中へ排泄される。

(2) 排泄率^{54)、58)}

シクロスポリンの90%以上が胆汁中に排泄される。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)(外国人データ)。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。[9.7.1 参照]
- 1.3 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、 C_{max} ）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。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。[7.1、8.2、16.1.1、16.1.2 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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、アスナプレビル、バニプレビル、グラズプレビル、ペマフィブラートを投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.3 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 [9.2、9.3、10.2 参照]
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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すること。[7.2 参照]
- 8.2 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（内用液又はカプセル）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原則として行わないこと。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。[1.3、16.1.1、16.1.2 参照]
- 8.3 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おり、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、本剤とサンディミュンを同時に用いることは避けること。[16.1.1、16.1.2 参照]
- 8.4 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、ALT、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。[11.1.1、11.1.2、11.1.7 参照]
- 8.5 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[11.1.4 参照]
- 8.6 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。[10.2、11.1.11 参照]
- 8.7 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。
- 8.8 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、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。[11.1.3 参照]
- 8.9 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。

〈ベーチェット病〉

- 8.10 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。[9.1.7、11.1.12 参照]

〈ネフローゼ症候群〉

- 8.11 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。

〈アトピー性皮膚炎〉

- 8.12 リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。
- 8.13 活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 腎機能障害のある患者

腎機能が悪化するおそれがある。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 PUVA 療法を含む紫外線療法中の患者

[10.2 参照]

9.1.6 肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。

9.1.7 神経ベーチェット病の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[8.10 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能が悪化するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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ため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。ヒトで胎盤を通過することが報告されている^{59)~62)}。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある⁶³⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による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。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない。[1.2 参照] なお、他の適応疾患については、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。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。

9.7.3 小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意すること。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（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）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%）、ALP 上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP 上昇：1%前後）に比べ高かった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。

7. 相互作用

10. 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

10.1 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、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等) [2.4 参照]	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、病原性をあらゆる可能性がある。
タクロリムス(外用剤を除く) (プログラフ) [2.2 参照]	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 (リバロ) ロスバスタチン (クレストール) [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇（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）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する。
ボセンタン (トラクリア) [2.2 参照]	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) [2.2 参照]	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アスナプレビル (スンペプラ) [2.2 参照]	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。
バニプレビル (バニヘップ) グラゾプレビル (グラジナ) [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
ペマフィブラート (パルモディア) [2.2 参照]	ペマフィブラートの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター及びCYP3A阻害により、ペマフィブラートの血中濃度が上昇すると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 [9.1.5 参照]	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 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 製剤等 [8.6 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	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。

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 コビシスタットを含有する 製剤 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 テラプレビル シメプレビル スチリペントール	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 ヒドロキシクロロキン メトロニダゾール		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 ランレオチド パシレオチド 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。
エトラビリン	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。	エトラビ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。
レテルモビル		レテルモビルの CYP3A 阻害により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤の有機アニオントランスポーター阻害によりレテルモビルの血中濃度が上昇する可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤又はパリタプレビル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。	リトナビルの CYP3A4 阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスポーター阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスポーター、乳癌耐性蛋白及びP糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コルヒチン [2.3、9.2、9.3 参照]	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 チカグレロル レンバチニブ	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。	本剤の P 糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤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 糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
リファキシミン	リファキシミ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、CYP3A4、有機アニオントランスポーター阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある。
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P 糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。
グレカプレビル・ピブレンタスビル	これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター、P 糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害により、これらの薬剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レパグリニドの 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、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カスポファンギン	カスポファンギンの AUC が増加したとの報告がある。また、併用により一過性の AST 及び ALT の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによって考えられる。
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 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
	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。
アンブリセンタン	本剤との併用によりアンブ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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
ブロナンセリン 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。
アメナメビル	アメナメビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
外用活性型ビタミン D ₃ 製剤 タカルシトール カルシポトリオール	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。
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告 ⁶⁴⁾ 及び高値を示したとの報告 ⁶⁵⁾ がある。	機序は不明である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 腎障害（5%以上）

腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。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〔10.1、10.2 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。〔8.4 参照〕

11.1.2 肝障害、肝不全（1%～5%未満）

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、ALT、ALP、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。〔8.4 参照〕

11.1.3 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（1%未満）

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。〔8.8 参照〕

11.1.4 感染症（1%～5%未満）

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。アトピー性皮膚炎患者で黄色ブドウ球菌による皮膚感染を併発した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。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。〔8.5 参照〕

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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。

11.1.6 BK ウイルス腎症（頻度不明）

11.1.7 急性膵炎（1%未満）

初期症状として上腹部の激痛、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。〔8.4 参照〕

11.1.8 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）（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。

11.1.9 溶血性貧血、血小板減少（各1%未満）

11.1.10 横紋筋融解症（1%未満）

筋肉痛、脱力感、CK 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。

11.1.11 悪性腫瘍（1%未満）

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悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）の発現の可能性が高まることがある。[8.6 参照]

〈ベーチェット病〉

11.1.12 神経ベーチェット病症状（1%～5%未満）

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。[8.10 参照]

〈全身型重症筋無力症〉

11.1.13 クリーゼ（頻度不明）

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。

(3) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症	-	-	発疹	-
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、ざ瘡	-
精神神経系	-	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	片頭痛
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	-	-	耳鳴、難聴	視力障害
筋骨格系	-	-	ミオパシー、筋肉痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	下肢痛

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
その他	-	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、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症

ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する使用成績調査を含む。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

13.2 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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 長期にわたり PUVA 療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎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ので患者の皮膚の状態に注意すること。

15.1.3 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。

15.1.4 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

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) その他の薬理試験

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：シクロスポリンカプセル 10mg 「VTRS」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
シクロスポリンカプセル 25mg 「VTRS」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
シクロスポリンカプセル 50mg 「VTRS」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
シクロスポリン細粒 17% 「VTRS」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局 シクロスポリン 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

吸湿によりカプセルが軟化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。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「11. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〈シクロスポリンカプセル 10mg 「VTRS」〉

100カプセル [10カプセル (PTP) ×10]

〈シクロスポリンカプセル 25mg 「VTRS」〉

100カプセル [10カプセル (PTP) ×10]

〈シクロスポリンカプセル 50mg 「VTRS」〉

100カプセル [10カプセル (PTP) ×10]

〈シクロスポリン細粒 17% 「VTRS」〉

100g [瓶、乾燥剤入り]

120包 [0.3g×120]

7. 容器の材質

シクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」
シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」
シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」
PTP シート：ポリ塩化ビニル、アルミ
シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」
バラ：高密度ポリエチレン (HDPE)
分包：ポリエチレンセロハン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：サンディミュン点滴静注用 250mg (ノバルティスファーマ株式会社)
サンディミュン内用液 10% (ノバルティスファーマ株式会社)
サンディミュンカプセル 25 mg・50mg (ノバルティスファーマ株式会社)
ネオーラル内用液 10% (ノバルティスファーマ株式会社)
ネオーラル 10mg・25 mg・50mg カプセル (ノバルティスファーマ株式会社)
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

シクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 12 日 (販売名変更による)
承認番号：22600AMX00168
シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 12 日 (販売名変更による)
承認番号：22600AMX00169
シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 12 日 (販売名変更による)
承認番号：22600AMX00170
シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」
製造販売承認年月日：2014 年 2 月 12 日 (販売名変更による)
承認番号：22600AMX00171

11. 薬価基準収載年月日

シクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」：2022 年 6 月 17 日
シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」：2022 年 6 月 17 日
シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」：2022 年 6 月 17 日
シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」：2022 年 6 月 17 日

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

- 2006年10月11日 効能・効果、用法・用量の追加
再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆
- 2007年2月23日 効能・効果、用法・用量の追加
ネフローゼ症候群
- 2009年8月21日 効能・効果、用法・用量の追加
全身型重症筋無力症
- 2011年12月26日 効能・効果、用法・用量の追加
心移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制
- 2013年1月21日 効能・効果、用法・用量の追加
小腸移植における拒絶反応の抑制
アトピー性皮膚炎
- 2013年3月25日 効能・効果、用法・用量の追加
非感染性ぶどう膜炎
- 2017年12月6日 効能・効果、用法・用量の追加
再生不良性貧血

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 処理システム コード
シクロスポリンカプセル 10mg 「VTRS」	116378004	3999004M3145	621637804
シクロスポリンカプセル 25mg 「VTRS」	114836705	3999004M4141	621483605
シクロスポリンカプセル 50mg 「VTRS」	114837405	3999004M5148	621483705
シクロスポリン細粒 17% 「VTRS」	116856304	3999004C1058	621685604

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 中野 泰志ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (1)
－明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較－」：第 35 回感覚代行シンポジウム講演論文集. 2009 ; 25
- 2) 新井 哲也ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (2)
－低視力状態での可視性の比較－」：第 35 回感覚代行シンポジウム講演論文集. 2009 ; 29
- 3) 山本 亮ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (3)
－低コントラスト状態での可視性の比較－」：第 35 回感覚代行シンポジウム講演論文集. 2009 ; 33
- 4) 社内資料：安定性試験 (加速試験) (シクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」)
- 5) 社内資料：安定性試験 (加速試験) (シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」)
- 6) 社内資料：安定性試験 (加速試験) (シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」)
- 7) 社内資料：安定性試験 (加速試験) (シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」)
- 8) 社内資料：無包装状態の安定性 (シクロスポリンカプセル 10mg・25mg・50mg 「V T R S」)
- 9) 社内資料：無包装状態の安定性 (シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」)
- 10) 社内資料：溶出試験 (シクロスポリンカプセル 10mg 「V T R S」)
- 11) 社内資料：溶出試験 (シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」)
- 12) 社内資料：溶出試験 (シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」)
- 13) 社内資料：溶出試験 (シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」)
- 14) 打田和治ほか：今日の移植. 1999 ; 12 (Suppl.) : 65-77
- 15) 大島伸一ほか：今日の移植. 1999 ; 12 (Suppl.) : 43-64
- 16) Eisen HJ,et al. : Transplantation. 1999 ; 68 (5) : 663-671
- 17) Olivari MT,et al. : Circulation. 1990 ; 82 (5/Suppl.IV) : 276-280
- 18) Cooper JD,et al. : J Thorac Cardiovasc Surg. 1994 ; 107 (2) : 460-471
- 19) Palmer SM,et al. : Chest. 1999 ; 116 (1) : 127-133
- 20) Odorico JS,et al. : Clinical Transplants. 1997 ; 1998 : 157-166
- 21) Cantarovich D,et al. : Kidney Int. 1998 ; 54 (4) : 1351-1356
- 22) Grant D,et al. : Lancet. 1990 ; 335 : 181-184
- 23) Jan D,et al. : J Pediatr Surg. 1999 ; 34 (5) : 841-844
- 24) Fujino Y,et al. : Jpn J Ophthalmol. 1999 ; 43 (4) : 318-326
- 25) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科. 1998 ; 60 (6) : 832-841
- 26) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科. 1998 ; 60 (6) : 842-848
- 27) 溝口秀昭ほか：Biotherapy. 1998 ; 12 (11) : 1459-1472
- 28) CETB115E1202 試験 (ネオール：2017.8.25 承認、審査報告書 7.1.2)
- 29) CETB115E1201 試験 (ネオール：2017.8.25 承認、審査報告書 7.1.1)
- 30) 小山哲夫ほか：腎と透析. 1998 ; 45 (6) : 823-836
- 31) ネオールによるアトピー性皮膚炎治療研究会：臨床皮膚科. 2009 ; 63 (1) : 73-82
- 32) Liu J,et al. : Cell. 1991 ; 66 (4) : 807-815
- 33) Clipstone NA,et al. : Nature. 1992 ; 357 (6380) : 695-697
- 34) Wiesinger D,et al. : Immunobiology. 1979 ; 156 (4-5) : 454-463
- 35) Andrus L,et al. : Scand J Immunol. 1982 ; 15 (5) : 449-458
- 36) 松本達二ほか：薬理と治療. 1991 ; 19 (5) : 1753-1761
- 37) Dunn DC,et al. : Transplantation. 1979 ; 27 (5) : 359-361
- 38) Homan WP,et al. : Surgery. 1980 ; 88 (1) : 168-173
- 39) Williams JW,et al. : J Surg Res. 1982 ; 32 (6) : 576-585
- 40) 薬理概要 (サンディミュン、ネオール：2001.6.20 承認、申請資料概要ホ.薬理)

- 41) Calne RY,et al. : Lancet. 1978 ; 1 (8075) : 1183-1185
- 42) Norin AJ,et al. : Transplantation. 1982 ; 34 (6) : 372-375
- 43) McMaster P,et al. : Br Med J. 1980 ; 280 (6212) : 444-445
- 44) Craddock GN,et al. : Transplantation. 1983 ; 35 (4) : 284-288
- 45) Nussenblatt RB,et al. : J Clin Invest. 1981 ; 67 (4) : 1228-1231
- 46) Nakao S,et al. : Exp Hematol. 1995 ; 23 (5) : 433-438
- 47) Nagamatsu T,et al. : Jpn J Pharmacol. 1992 ; 58 (1) : 27-36
- 48) NC マウスに対する作用 (ネオオーラル：2008.10.16 承認、CTD2.6.2)
- 49) 社内資料：生物学的同等性試験 (シクロスポリンカプセル 25mg 「V T R S」)
- 50) 社内資料：生物学的同等性試験 (シクロスポリンカプセル 50mg 「V T R S」)
- 51) 社内資料：生物学的同等性試験 (シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」)
- 52) 高原史郎ほか：今日の移植. 1999 ; 12 (Suppl.) : 5-24
- 53) 高原史郎ほか：今日の移植. 1999 ; 12 (Suppl.) : 25-41
- 54) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店. 2021 : C-2166-2173
- 55) Kronbach T,et al. : Clin Pharmacol Ther. 1988 ; 43 (6) : 630-635
- 56) Combalbert J,et al. : Drug Metab Dispos. 1989 ; 17 (2) : 197-207
- 57) Wood AJ,et al. : Transplant Proc. 1983 ; 15 (4) (Suppl.1/2) : 2409-2412
- 58) Beveridge T. : Cyclosporin A ; Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A. 1982 : 35-44
- 59) Baxi LV,et al. : Am J Obstet Gynecol. 1993 ; 169(1) : 33-34
- 60) Burrows DA,et al. : Obstet Gynecol. 1988 ; 72(3) : 459-461
- 61) Lowenstein BR,et al. : Am J Obstet Gynecol. 1988 ; 158(3) : 589-590
- 62) Flechner SM,et al. : Am J Kidney Dis. 1985 ; 5(1) : 60-63
- 63) Coscia LA,et al. : Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014 ; 28(8) : 1174-1187
- 64) エルトロンボパグとの薬物相互作用 (レボレード錠：2017.8.25 承認、審査報告書 6.2.3)
- 65) エルトロンボパグとの薬物相互作用 (レボレード錠：2017.8.25 承認、審査報告書 6.R)
- 66) 社内資料：粉碎時の安定性 (シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」)
- 67) 社内資料：簡易懸濁法での投与 (シクロスポリンカプセル 10mg・25mg・50mg 「V T R S」)
- 68) 社内資料：簡易懸濁法での投与 (シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」)
- 69) 社内資料：配合変化試験 (シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」)
- 70) 社内資料：乳糖との配合変化試験 (冷所保存) (シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」)
- 71) 社内資料：乳糖との配合変化試験 (苛酷条件下) (シクロスポリン細粒 17% 「V T R S」)

2. その他の参考文献

参考文献 1) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック初版：1，東京，じほう，2001

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本剤の粉砕後の安定性並びに簡易懸濁法試験(崩壊懸濁試験および通過性試験)の報告を以下に示す。なお、本剤を粉砕あるいは簡易懸濁しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

本剤を粉砕あるいは簡易懸濁しての投与については、各医療担当者の裁量と判断により行うこと。

1) 粉砕

シクロスポリン細粒 17%「VTRS」の粉砕時の安定性⁶⁶⁾

【試験方法】

試料の調整方法：乳鉢（磁製）を用いて粉砕する

保存条件：①温度：40℃（遮光瓶・密閉）

②湿度：30℃/75%RH（ガラスカップ・開放）

③光：2000lx（総照射量 134 万 lx・hr；ガラスカップ・開放）

測定時期：開始時、1、2、4 週間後

試験項目：外観、含量

試験回数：3 回

【試験結果】

①温度に対する安定性試験 [40℃]

測定項目	測定時期			
	開始時	1 週間後	2 週間後	4 週間後
外観	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末
含量 (%)	101.9	101.8	101.3	102.2
[対開始時 (%)]	[100.0]	[99.9]	[99.4]	[100.3]

②湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	1 週間後	2 週間後	4 週間後
外観	微黄白色の粉末	微黄白色の塊	微黄白色の塊	微黄白色の塊
含量 (%)	101.9	102.4	101.9	102.5
[対開始時 (%)]	[100.0]	[100.5]	[100.0]	[100.6]

③光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期			
	開始時	1週間後	2週間後	4週間後
外観	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末
含量 (%) [対開始時 (%)]	101.9 [100.0]	97.5 [95.7]	93.7 [92.0]	91.2 [89.5]

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

シクロスポリンカプセル 10mg・25mg・50mg「V T R S」の簡易懸濁法試験⁶⁷⁾

【試験方法】「内服薬経管投与ハンドブック初版」^{参考文献1)}に準じて実施。

①崩壊懸濁試験

- ・ディスペンサー内に薬剤を入れ55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置する。
- ・5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- ・5分後に崩壊しない場合、更に5分間放置後、同様の操作を行う。それでも崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。
- ・中止した錠剤はコーティング破壊をしてから同様に試験を行う。コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。

②通過性試験

- ・崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をサイズ8Fr. (フレンチ) の経管チューブに約2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察する。
- ・懸濁液を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

【試験結果】

剤型	簡易懸濁法				通過性試験 通過サイズ
	水 (約55℃)		破壊→水		
	5分	10分	5分	10分	
シクロスポリンカプセル 10mg「V T R S」	○	/	/	/	8Fr.
シクロスポリンカプセル 25mg「V T R S」	○	/	/	/	8Fr.
シクロスポリンカプセル 50mg「V T R S」	○	/	/	/	8Fr.

○：崩壊した

シクロスポリン細粒 17%「VTRS」の簡易懸濁法試験⁶⁸⁾

【試験方法】「内服薬経管投与ハンドブック初版」^{参考文献1)}に準じて実施。

①崩壊懸濁試験

- ・55°Cの温湯 20mL を入れたカップに成人 1 回量の薬剤を入れて、10 分間放置する。
- ・10 分後、スパートルで右 20 回、左 20 回、右 10 回と円を描くように攪拌し、懸濁具合を観察する。

②通過性試験

- ・崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr. (フレンチ) の経管チューブに約 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察する。
- ・懸濁液を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

【試験結果】

剤型	簡易懸濁法				通過性試験
	水 (約 55°C)		破壊→水		通過サイズ
	5 分	10 分	5 分	10 分	
シクロスポリン細粒 17%「VTRS」	/	○	/	/	8Fr.

○：崩壊または懸濁した

(2) 配合変化試験

シクロスポリン細粒 17%「VTRS」の配合変化試験

①特定の条件で飲料水と配合した場合の物理的变化⁶⁹⁾

シクロスポリン細粒 17%「VTRS」4.2g に水を加えて正確に 100mL とした液 2mL に対し、各飲料水 8mL を混合した結果は以下のとおりであった。

試験条件

保存条件：室内散光下 (室温)

保存形態：密閉容器

測定時点：配合直後、6 時間後

試験項目

外観検査：目視

pH

シクロスポリンの残存率 (%)：液体クロマトグラフィーで測定し、配合直後の含量を 100%として算出した。

表1 シクロスポリン細粒 17%「VTR S」と飲料水との配合変化試験結果

配合製品	試験項目	配合前	配合直後	6時間後
シクロスポリン細粒 17% 「VTR S」(4.2g/100mL)	性状	微黄色の液	—	—
	pH	7.71		
	残存率 (%)	—		
牛乳	性状	白色の液	白色の液	同左
	pH	6.85	6.89	6.88
	残存率 (%)	—	100.0	94.0
紅茶	性状	淡褐色澄明の液	淡褐色の液	同左
	pH	5.17	6.05	6.26
	残存率 (%)	—	100.0	95.2
烏龍茶	性状	淡褐色澄明の液	淡褐色の液	同左
	pH	5.64	6.35	6.53
	残存率 (%)	—	100.0	88.8
緑茶	性状	黄緑色澄明の液	黄緑色の液	同左
	pH	5.91	6.52	6.72
	残存率 (%)	—	100.0	90.0
ミネラルウォーター	性状	無色澄明の液	淡白色の液	同左
	pH	7.00	7.29	7.36
	残存率 (%)	—	100.0	99.7
みかんジュース	性状	橙色の液	橙色の液	同左
	pH	3.52	3.56	3.64
	残存率 (%)	—	100.0	97.8
麦茶	性状	淡褐色澄明の液	淡褐色の液	同左
	pH	6.31	6.92	6.99
	残存率 (%)	—	1000	97.7
乳酸菌飲料	性状	白色の液	白色の液	同左
	pH	3.51	3.58	3.58
	残存率 (%)	—	100.0	99.4
スポーツ飲料	性状	淡白色の液	無色の液 白色沈殿	同左
	pH	3.55	3.64	3.64
	残存率 (%)	—	100.0	98.7
りんごジュース	性状	淡黄色の液	淡黄色の液	同左
	pH	3.73	3.77	3.77
	残存率 (%)	—	100.0	98.2

n=1

②乳糖との配合品を冷所（5℃）保存した時の安定性⁷⁰⁾

シクロスポリン細粒 17%「VTRS」と乳糖との配合品について、安定性試験を冷所（5℃）の保存条件で 12 週間実施した結果は以下のとおりであった。

試験条件

配合方法：0.2g 分包中、シクロスポリン細粒 17%「VTRS」と乳糖「ホエイ」EFC（倍散用結晶）との配合比率が 0.176g：0.024g になるように袋混合し、配合品とする。

包装形態：上記配合品を分包紙で 0.2g 分包したもの。

保存条件：冷所（5℃、遮光、成り行き湿度）

5℃の冷蔵庫内に、検体を保存する。

測定時点：開始時、1 週間後、2 週間後、4 週間後、8 週間後及び 12 週間後

試験項目

- 1) 性状：外観を目視で確認する（規格：白色～微黄色の混合品）。
- 2) 定量：本品の規格及び試験方法に準ずる（規格：平均値で 95～105%）。
- 3) 溶出：本品の規格及び試験方法に準ずる（規格：個々の値で 30 分間の溶出率は 85%以上）。

表 1 性状 試験結果

保存条件	開始時	1 週間	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
冷所（5℃）	微黄色の混合品であった。	変化なし	同左	同左	同左	同左

n=3

表 2 定量（%）試験結果

保存条件	定量(%)	開始時	1 週間	2 週間	4 週間	8 週間	12 週間
冷所（5℃）	平均	102.9	101.6	101.5	98.9	97.8	99.8
	残存率	100.0	98.7	98.6	96.1	95.0	97.0

n=3

表 3 溶出（%）試験結果

保存条件	溶出（%）	開始時	4 週間	8 週間	12 週間
冷所（5℃）	最小	91.8	92.6	92.1	91.2
	最大	97.7	100.4	99.6	97.5
	平均	94.0	95.9	95.1	94.1

n=6×1

③乳糖との配合品を苛酷条件下で保存した時の安定性⁷¹⁾

シクロスポリン細粒 17%「V T R S」と粉末乳糖との配合品について、安定性試験を〔温度・湿度・光〕の保存条件で4週間実施した結果は以下のとおりであった。

試験条件

配合方法：シクロスポリン細粒 17%「V T R S」と粉末乳糖との配合比率が1:1になるように混合し、配合品とする。

保存条件

1) 温度：40℃

(遮光) 40℃の恒温器内に、検体を気密容器に入れ、遮光下で保存する。

2) 湿度：40℃/75%RH

(遮光) 40℃相対湿度 75%の恒温恒湿器内に、検体をシャーレに入れ、口を開放し、遮光下で保存する。

3) 光：2000lx (総照射量 134 万 lx・hr)

光試験器に、検体をシャーレに入れ、口を開放し保存する。

測定時点：開始時、1週間後、2週間後及び4週間後

試験項目

- 1) 性状：外観を目視で確認する (規格：微黄色の混合品)。
- 2) 純度 (類縁物質)：本品の規格及び試験方法に準ずる (規格：保持時間比 0.6、0.9 及び 1.1 に相当するそれぞれのピーク面積は、標準溶液のシクロスポリンピーク面積の、それぞれ 0.75 倍以下、0.25 倍以下及び 0.5 倍以下)。
- 3) 溶出：本品の規格及び試験方法に準ずる (規格：個々の値で 30 分間の溶出率は 85%以上)。
- 4) 定量：本品の規格及び試験方法に準ずる (規格：平均値で 95~105%)。

表 1 性状 試験結果

保存条件		開始時	1週間	2週間	3週間	4週間
温度	40℃	微黄色の混合品であった。	変化なし	同左	同左	同左
湿度	40℃ 75%RH	微黄色の混合品であった。	変化なし	同左	凝集を認めた。	同左
光	2000lx	微黄色の混合品であった。	変化なし	同左	同左	同左

n=3

表 2 純度試験 (類縁物質) 試験結果

保存条件		開始時	4週間
温度	40℃	規格内であった。	同左
湿度	40℃ 75%RH	規格内であった。	同左
光	2000lx	規格内であった。	同左

n=3

表3 溶出 (%) 試験結果

保存条件		溶出 (%)	開始時	4 週間
温度	40°C	最小	95.9	88.7
		最大	97.9	91.4
		平均	96.7	90.1
湿度	40°C 75%RH	最小	95.9	65.7
		最大	97.9	80.0
		平均	96.7	72.9
光	2000lx	最小	95.9	91.3
		最大	97.9	95.1
		平均	96.7	92.9

n=6×1

表4 定量 (%) 試験結果

保存条件		定量 (%)	開始時	1 週間	2 週間	3 週間	4 週間
温度	40°C	平均	99.0	98.5	98.5	97.9	97.9
		残存率	100.0	99.5	99.5	98.9	98.9
湿度	40°C 75% RH	平均	99.0	99.5	98.4	98.6	98.3
		残存率	100.0	100.5	99.4	99.6	99.3
光	2000lx	平均	99.0	99.1	100.7	100.0	98.7
		残存率	100.0	100.1	101.7	101.0	99.7

n=3

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社
〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

販売元

ヴィアトリス製薬株式会社
〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

