

○ネオーラルカプセル [内]

【重要度】【TDM】 【一般製剤名】シクロスポリン (U) Cyclosporin 【分類】免疫抑制剤 [CNI]

【単位】△10mg・△25mg・○50mg/Cap

【常用量】詳細は添付文書参照■腎移植：移植1日前から9~12mg/kg/日(分2)，維持量4~6mg/kg/日■肝移植：移植1日前から14~16mg/kg/日(分2)，維持量5~10mg/kg/日■心移植・肺移植・脾移植：移植1日前から10~15mg/kg/日(分2)，維持量2~6mg/kg/日■骨髄移植：移植1日前から6~12mg/kg/日(分2) ■パーチェット病：5mg/kg/日(分2) ■乾癬：5mg/kg/日(分2) 維持量3mg/kg/日(分2) ■再生不良性貧血：6mg/kg/日(分2) ■ネフローゼ症候群[頻回再発型]：1.5mg/kg/日(分2)，ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群：3mg/kg/日(分2) ■全身型重症筋無力症：5mg/kg/日(分2) 維持量3mg/kg/日■アトピー性皮膚炎：3mg/kg/日(分2) [最大5mg/kg/日]

【用法】1日2回

【透析患者への投与方法】減量の必要なし(3,4,6,10)

【PRCAへの投与】血中濃度150~250ng/mLを維持するように投与[症例報告](Chung WJ, et al Am J Kidney Dis 41: 692, 2003)

【保存期CKD患者への投与方法】減量の必要はないが腎機能が悪化するおそれがあるため異常が認められた場合には減量・他剤への変更を考慮する(3,10,12)

【特徴】主にヘルパーT細胞に作用し細胞性免疫を抑制する。T細胞のマイトジェンによる非特異的刺激や抗原特異的T細胞クローンに対する抗原刺激による増殖を抑制し、細胞障害性T細胞依存性抗体産生も抑制され一部マクロファージのサイトカイン産生も抑制されるとの報告もある。

【主な副作用・毒性】腎障害、肝障害、肝不全、中枢神経系障害(脳症)、感染症、血栓性微小血管障害、急性脾炎、溶血性貧血、血小板減少、横紋筋融解症、発疹、血圧上昇、消化器症状、脱毛、振戦、頭痛、めまい、高血糖、視力障害、高K血症、低Mg血症、体液貯留、耳鳴り、歯肉肥厚など多数。シクロスポリンによる腎障害や高血圧にカリウム、マグネシウム補給が有効との報告がある(Kidney Int 58: 2462-72, 2000)

【モニターすべき項目】AST, ALT, ALP, アミラーゼ, ビリルビン, 血圧, 腎機能, 尿酸, 尿蛋白, 尿量, 全血シクロスポリン濃度, 歯科検診, 血清電解質,

【吸収】上部消化管(1)腸肝循環の影響はほとんど受けない(1)

【F】38%、マイクロエマルジョン化により吸収に及ぼす胆汁酸分泌量や食事の影響が減少したため、吸収不良状態にある患者でも吸収の改善が認められ、食物による影響も少ない(1)35~42%(13)

【tmax】1.1hr(1)1.5~2.0hr(U,13)食前投与によりTmaxの個体差が少なく約1hr後にCmaxが得られる(上野雅代他:医療薬学33:831-839,2007)【Cmax】平均344mg分2投与で定常状態のCmaxは1333ng/mL,トラフ値は251ng/mL(13)

【代謝】肝のみで代謝(1)CYP3A4によって水酸化され代謝され主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(1)P糖蛋白の阻害作用を有する(1)肝クリアランスは腎不全患者で低下する(Touchette MA, Slaughter RL: Ann Pharmacother 25: 1214-24,1991)CYP3A4によって3種の主要代謝物に代謝され、その後第2・第3段階の代謝を受け様々な代謝物になる(13)P糖蛋白の阻害作用を有する(1)CYP3A4*1Bでは経ロクリアランスが増大する(Hesselink DA, et al: Clin Pharmacol Ther 76: 545-56, 2004)

【排泄】尿中未変化体排泄率0.1%(1,U)2%以下(10)1%未満(12)1%(14)腸肝循環の影響をほとんど受けない(1)胆汁中に排泄、一部腸肝循環へ(U)

【CL】60.7±13.0L/hr(1)283mL/min(10)2~32mL/min/kg(9)9.33mL/kg/min(Gibson TP: Am J Kidney Dis 8: 7-17, 1986)5.7mL/min/kg, 肝炎, 肝硬変, 加齢により低下(13)【非腎CL/総CL】100%(10)

【t1/2】2相性で変動しやすい。最終相は19[7~19]hr(U)5~6hr(1)5.84hr(2)10~24hr(4,10)6.4~8.7hr(9)10hr(10,14)3~16hr(12)10.7hr(13)

■ネオーラル：8.8hr(1)【透析患者のt1/2】5.73hr(2)4~12hr(4)12~24hr(10)腎機能正常者と同じ(12)

【蛋白結合率】90%、アルブミンとほとんど結合せず主にリポ蛋白と結合(TDM Clinical Guide, Abott 1994)(U)93%(13)90%以上(1)98%(10)96~99%(12)

【Vd】13.3L/kg(1)3.5[4~8]L/kg(9)3.5L/kg(10,14)3.5~7.4L/kg(12)1.5~7L/kg(11)ネオーラル：382L/man(1)腎不全3.49L/kg(Gibson TP:Am J Kidney Dis 8:7-17,1986)4.5L/kg, 加齢により低下(13)

【MW】1202

【透析性】透析で除去されない(U)1%以下(1)PDでも除去されない(1)

【薬物動態】肝代謝薬物であるため肝機能障害者ではクリアランスが低下し血中濃度が上昇する。高度の貧血患者では白血球が少ないため血中濃度が低くなることもある。

【TDMのポイント】免疫抑制効果はAUCに最も相関する。採血は次回投与直前(トラフ値)にEDTA-2Na入りの採血管(ヘパリンは不可)を用いて全血(1~2mL)で測定する。腎移植術後1か月以内での有効治療域は150~250ng/mL, 術後1~3か月での有効治療域は120~150ng/mL, 術後3か月以降での有効治療域は60~120ng/mLといわれている。中毒域は300ng/mL以上と考えられ、腎・肝・脾毒性、高血圧、多毛、振戦、けいれん、高カリウム血症などの症状が現れることがある。C2が661ng/mL以上で移植腎の生着率が向上する(Paolo SD et al: Am J Kidney Dis 44: 886, 2004)腎移植後のC2目標値600~800ng/mL[+ステロイド], 500~700ng/mL[+ステロイド+アザチオプリン](Nephrol Dial Transplant 20: 803, 2005)CLIA法はFPIA法よりも約40%低値となる[FPIAが代謝物の影響を受け偽性高値](渡邊真一, 他:日病薬誌46:1532-5, 2010)■パーチェット病：トラフ値50~200ng/mLで調節するが、150ng/mL以上で維持されると腎機能障害の発生頻度が高くなるとの報告があるので必要最低量とする(1)■乾癬：トラフ値200ng/mL以下(1)寛解維持期には80~100ng/mL(1)■再生不良性貧血：確立した指標はないが、目標トラフ値150~250ng/mLを目安とし、長期投与時は200ng/mL以下(1)■ネフローゼ症候群：1~2か月間投与して効果が出ない場合はトラフ値150ng/mL以下で経過観察し、6か月以上使用する場合はトラフ値は100ng/mL以下(1)C2で600~900ng/mL(日腎会誌53:78-122,2011)微小変化型：C2600以上(Shirai S, et al: Clin Exp Nephrol 2018 PMID: 28699032)■全身型重症筋無力症：目標トラフ値200ng/mL以下, 維持期150ng/mL以下(1)■アトピー性皮膚炎：トラフ値200ng/mL以下(1)

【相互作用】 CYP3A4 で代謝され、CYP3A4、P-gp、OATP を阻害 (1) マクロライド系抗生物質、アゾール系抗真菌剤、Ca 拮抗剤、アロプリノールなどとの併用により本剤の血中濃度が上昇することがある (1) ランソプラゾール併用により本剤の血中濃度が上昇 (水谷光江, 他: TDM 研究 19: 44-9, 2002) GFJ は小腸における CYP3A4 を阻害することにより本剤の血中濃度を上昇 (1) フェニトイン、リファンピシム、フェノバルビタール、イソニアジドとの併用により血中濃度が低下することがある (1) 赤ワインは経口クリアランスを 50% 上昇させる (Clin Pharmacol Ther 70: 462-7, 2001) CyA 併用によるスタチン血中濃度上昇度: アトルバスタチン: 8 倍, シンバスタチン 3 倍, プラバスタチン 5 倍 (K/DOQI/Am J Kidney Dis 41,suppl 3, 2003) ビタバスタチンの AUC 4.6 倍に上昇, ロスバスタチンの AUC 7.1 倍に上昇 (1) SJW による CYP3A4 の誘導により AUC 約 40% 低下 (Bauer S, et al: Br J Clin Pharmacol 55: 203-11, 2003) リファンピシムにより経口投与時の AUC が 70% 低下, F が 27% から 10% に低下, 静注時の AUC が 28% 低下, 全身 CL が 1.4 倍に上昇 (Hebert MF, et al: Clin Pharmacol Ther 52: 453-7, 1992) プロナセリンの代謝を阻害 (1) ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環阻害により血中濃度低下 (1) コルヒチンの毒性増強の症例報告あり: CyA の P-gp 阻害により細胞内コルヒチン濃度上昇および CyA の CYP3A4 阻害によるコルヒチンの肝・腎排泄障害が推定 (Eleftheriou G, et al: Clin Toxicol (Phila) 46: 827-30, 2008) 肝臓または腎臓に障害のある患者でコルヒチン服用中の患者には投与禁忌 (1) イトラコナゾール内用液 100~200mg/日の併用にてシクロスポリンの C/D 比は 4~7 倍に上昇した症例 (山口佳津騎, 他: 日病薬誌 45: 1494-6, 2009) P-gp を阻害しアリスキレンの F 上昇のため併用禁忌 (1) アスナプレビル, バニプレビルと併用禁忌 (1)

【備考】 小児 (男性) ネフローゼに対してステロイドより成長障害の面で勝る (Nephron 87: 293-4, 2001) ステロイド抵抗性の MPGN II に有効 (Nephron 91:509-11, 2002) 血漿交換によりリポ蛋白が除去されても, シクロスポリン濃度の変化は小さいため投与量の補正は必要ない (Balogun et al: Am J Kidney Dis 37:1286-9, 2001) シクロスポリンは *in vitro* で近位尿管上皮細胞死を直接的には誘導しない (Bakker RC, et al: Nephrol Dial Transplant 17: 1181-8, 2001) 再生不良性貧血に適用する場合には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 か月未満の患者を対象とすることが望ましい (1)

【更新日】 20210608

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。