

審査報告書

平成 25 年 3 月 1 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①シクロスポリンカプセル 10 mg「マイラン」、②同カプセル 25 mg「マイラン」、③同カプセル 50 mg「マイラン」、④同細粒 17%「マイラン」
[一 般 名]	シクロスポリン
[申 請 者 名]	マイラン製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 10 日
[剤形・含量]	①②③1 カプセル中にシクロスポリン 10 mg、25 mg 又は 50 mg を含有する軟カプセル剤 ④1 g 中にシクロスポリン 170 mg を含有する細粒剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」(平成 24 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 15 号、薬食安発 1031 第 1 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の後発医薬品の取扱いについて」(平成 23 年 2 月 23 日付医政経発 0223 第 1 号、薬食審査発 0223 第 1 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 25 年 3 月 1 日

[販 売 名]	①シクロスポリンカプセル 10 mg「マイラン」、②同カプセル 25 mg「マイラン」、③同カプセル 50 mg「マイラン」、④同細粒 17%「マイラン」
[一 般 名]	シクロスポリン
[申 請 者 名]	マイラン製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 10 日
[審査結果]	

平成 24 年 10 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シクロスポリン（ステロイドの全身投与で効果不十分の非感染性ぶどう膜炎）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤のベーチェット病（眼症状のある場合）以外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）に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]	<ol style="list-style-type: none">1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制3. ベーチェット病（眼症状のある場合）、<u>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）</u>4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）8. 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）
---------	---

[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9～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2 mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

2. 肝移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

3. 心移植、肺移植、膵移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

4. 小腸移植の場合

通常、シクロスポリンとして1日量14～16 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。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。

5. 骨髄移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6カ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

6. ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2 mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

7. 乾癬の場合

通常、1日量5 mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1 mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

8. 再生不良性貧血の場合

通常、シクロスポリンとして1日量6 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

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

9. ネフローゼ症候群の場合

通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

(1) 頻回再発型の症例

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

(2) ステロイドに抵抗性を示す症例

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

10. 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5 mg/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3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

11. アトピー性皮膚炎の場合

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5 mg/kgを超えないこと。

(下線部追加)

審査報告

平成 25 年 2 月 28 日

I. 申請品目

- [販売名] ①シクロスポリンカプセル 10 mg「マイラン」、②同カプセル 25 mg「マイラン」、③同カプセル 50 mg「マイラン」、④同細粒 17%「マイラン」
- [一般名] シクロスポリン
- [申請者名] マイラン製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 24 年 12 月 10 日
- [剤形・含量] ①②③1 カプセル中にシクロスポリン 10 mg、25 mg 又は 50 mg を含有するカプセル剤
④1 g 中にシクロスポリン 170 mg を含有する細粒剤

- [申請時効能・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、膵移植、小腸移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. ベーチェット病（眼症状のある場合）、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、視力低下の恐れのある活動性中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球瘍
6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
8. 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）

- [申請時用法・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 9～12 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、以後 1 日 2 mg/kg ずつ減量する。維持量は 1 日量 4～6 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。
2. 肝移植の場合
通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 14～16 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 5～10 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。

3. 心移植、肺移植、膵移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

4. 小腸移植の場合

通常、シクロスポリンとして1日量14～16 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。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。

5. 骨髄移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

6. ベーチェット病、及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2 mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

7. 乾癬の場合

通常、1日量5 mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1 mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

8. 再生不良性貧血の場合

通常、シクロスポリンとして1日量6 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

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

9. ネフローゼ症候群の場合

通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

(1) 頻回再発型の症例

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

(2) ステロイドに抵抗性を示す症例

成人には1日量3 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5

mg/kgを投与する。

10. 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5 mg/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3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

11. アトピー性皮膚炎の場合

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5 mg/kgを超えないこと。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

シクロスポリン(以下、「本薬」)は、1970年に真菌の一種である *Tolypocladium inflatum Gams* の培養液中より得られた、11個のアミノ酸からなる疎水性の環状ポリペプチドであり、ノバルティス ファーマ社（旧サンドファーマ社、スイス）により開発されたカルシニューリン阻害作用を有する免疫抑制剤である。

本邦では、本薬のオイルベース製剤である注射剤及び内用液が1985年11月に、カプセル剤が1990年6月に承認された。その後、本薬の吸収や暴露量に対する食事の影響が少なく、投与量と吸収及び暴露量の線形性が良いマイクロエマルジョン製剤が開発され、2000年3月に本邦で承認された。

シクロスポリンカプセル10 mg「マイラン」、同カプセル25 mg「マイラン」、同カプセル50 mg「マイラン」、同細粒17%「マイラン」（以下、各既承認製剤をあわせて「本剤」という）は、マイラン製薬株式会社により本薬のマイクロエマルジョン製剤の後発医薬品として開発され、承認されている。

非感染性ぶどう膜炎は、眼内感染症が否定されるが眼内炎症を発症している状態であり、その発症には何らかの免疫異常が関連していると考えられている。本邦では、非感染性ぶどう膜炎を来たす疾患として、ベーチェット病、サルコイドーシス及びVogt-小柳-原田病が代表的であり、これらに起因する非感染性ぶどう膜炎は三大ぶどう膜炎と言われているが、非感染性ぶどう膜炎として最も患者数が多いのは原因疾患が特定できない特発性の非感染性ぶどう膜炎である。

ベーチェット病ではぶどう膜炎が前眼部に限局することはまれであり、ほとんどの症例が強い眼内炎症を繰り返すことを特徴とする、視力低下の恐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である。一方、ベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎には、前眼部のぶどう膜炎や視力予後に大きく影響しないぶどう膜炎も含まれる。

非感染性ぶどう膜炎の治療方法については原疾患にかかわらず、活動性の炎症を速やかに鎮静化し、再燃・再発を長期間にわたって抑制することが基本であり、免疫系に関連して抗炎症作用を発揮する薬物が有効と考えられ、炎症が後部に及ぶ場合にはこれらの薬物の全身投与が必要となる。国内外の教科書において、活動性の後部に及ぶ非感染性ぶどう膜炎では副腎皮質ホルモン薬の全身投与を行い、副腎皮質ホルモン薬に対する忍容性が低い患者や副腎皮質ホルモン薬に十分反応しないぶどう膜炎では、副腎皮質ホルモン薬に加えて免疫抑制剤を使用することが推奨されている。ベーチェット病以外の中間部及び後部の非感染性ぶどう膜炎では、発病早期の副腎皮質ホルモン薬の全身投与により眼内炎症は抑えられ、視力が改善することが多いが、副腎皮質ホルモン薬に対する忍容性が低い患者や副腎皮質ホルモン薬に十分反応しない患者には次なる治療選択肢がなく、不可逆性の重度の視力障害、失明に至る症例もみられる。

本薬のマイクロエマルジョン製剤は、ベーチェット病の非感染性ぶどう膜炎と同時にベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎に対して、1993年2月にドイツ、1995年11月にフランスで承認されており、現在世界70ヵ国以上で使用されている。一方本邦では、本剤は「ベーチェット病（眼症状のある場合）」の効能・効果については承認されているが、ベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎に対する効能・効果は承認されていない。また、本邦においてベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎に対する効能・効果が承認されている免疫抑制剤はない。

このような状況を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）において、本薬の既存データの収集及び評価が行われ、平成24年10月3日開催の第13回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シクロスポリン（ステロイドの全身投与で効果不十分の非感染性ぶどう膜炎）」（以下、公知申請の該当性報告書）が取りまとめられた。当該報告書を基に平成24年10月31日開催の薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会において、本薬のベーチェット病以外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）に対する有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本剤の承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」（平成24年10月31日付薬食審査発1031第15号、薬食安発1031第1号）、「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の後発医薬品の取扱いについて」（平成23年2月23日付医政経発0223第1号、薬食審査発0223第1号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付事務

連絡)に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号)に基づき、専門協議を開催せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議において取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書(案)等が提出された。

<審査の概略>

(1) 審査内容について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書(案)について検討を行った結果、本剤はベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎に対してもベーチェット病(眼症状のある場合)と同様の注意喚起下にて使用されることが適切であり、効能・効果及び用法・用量の記載整備を除いて、新たな注意喚起等を更に追加又は修正する必要はないと判断した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」(平成24年10月31日付薬食審査発1031第15号、薬食安発1031第1号)及び「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の後発医薬品の取扱いについて」(平成23年2月23日付医政経発0223第1号、薬食審査発0223第1号)に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

IV. 総合評価

平成24年10月31日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[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、膵移植、小腸移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. ベーチェット病(眼症状のある場合)、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)

4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆
6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
8. 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）

[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9～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2 mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

2. 肝移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

3. 心移植、肺移植、膵移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

4. 小腸移植の場合

通常、シクロスポリンとして1日量14～16 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。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。

5. 骨髄移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6カ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

6. ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日2回に分けて経口

投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2 mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

7. 乾癬の場合

通常、1日量5 mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1 mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

8. 再生不良性貧血の場合

通常、シクロスポリンとして1日量6 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

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

9. ネフローゼ症候群の場合

通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

(1) 頻回再発型の症例

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

(2) ステロイドに抵抗性を示す症例

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

10. 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5 mg/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3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

11. アトピー性皮膚炎の場合

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5 mg/kgを超えないこと。

(下線部追加)