

調査結果報告書

平成 30 年 6 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[一般名]	シクロスポリン
[販売名]	サンディミュン点滴静注用 250mg 他（別添のとおり）
[承認取得者]	ノバルティスファーマ株式会社 他（別添のとおり）
[効能・効果]	別添のとおり
[用法・用量]	別添のとおり
[備考]	特になし
[調査担当部]	安全第二部

II. 今回の調査の経緯

シクロスポリン（以下「本薬」）は、初回承認申請時にラットを用いた生殖発生毒性試験において難産及び周産期死亡が確認され、その後追加で実施した生殖発生毒性試験において催奇形性が確認されており、経口剤及び注射剤の現行の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は禁忌とされている。

平成 30 年 5 月、妊婦等における最新の知見を添付文書に反映することを目的として、厚生労働省の事業として設置された「妊娠と薬情報センター情報提供ワーキンググループ委員会」（以下「ワーキンググループ」）は、本薬を含有する製剤の添付文書における「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与について、「禁忌」の項から削除し、「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」旨の注意喚起に改訂することが適切であると判断した。

ワーキンググループの報告書を受けて、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課は、平成 30 年 5 月 29 日付で独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」）に対して、本薬を含有する製剤の添付文書に関し、ワーキンググループの報告書に基づく改訂案について調査を依頼した。機構は当該調査依頼を受け、本薬の添付文書改訂案について検討した。

なお、機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査対象品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規程により、指名した。

III. 機構における調査

ワーキンググループは、最新の知見及び医療環境を踏まえ、本薬を含有する製剤の添付文書を以下のとおり改訂することが適切であると、ワーキンググループの報告書において判断している。

①経口剤及び注射剤の現行の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は禁忌とされていることについて

注射剤、経口剤においては、「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において「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」旨の注意喚起を記載した上で、「禁忌」の項から、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を削除するよう添付文書を改訂することが適切である。

② 妊娠に係るリスク情報の追記について

注射剤、経口剤においては、「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、「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」旨が記載されている。当該記載に加えて、ワーキンググループで検討した臨床報告及び海外添付文書の記載を踏まえ、ヒトにおける胎盤通過性、臓器移植後の妊婦において早産、低出生体重児及び児の先天奇形の報告がある旨を追記することが適切である。

なお、点眼剤については、既に「4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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」とされているが、動物実験における結果に加え、本薬の特性として、ヒトにおける胎盤通過性を追記することが適切である。

機構は、ワーキンググループの報告書を踏まえ、検討を行った結果、ワーキンググループで検討された添付文書の改訂案について、「婦人」の記載を「女性」に変更する等、一部記載整備を行った上で、添付文書の改訂を行うことは可能と判断した。

なお、経口剤及び注射剤について、授乳婦への投与については、「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、「本剤投与中は授乳を避けさせること」と注意喚起されていることから、添付文書内の整合性の観点より、「禁忌」の項から「授乳婦」を削除することは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

IV. 総合評価

機構は、以下のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することは可能と判断した。

【改訂案】シクロスポリン（経口剤、注射剤）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. (略)</p> <p>2. <u>妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</u></p> <p>3.、4. (略)</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. (略)</p> <p>(削除)</p> <p>2.、3. (略)</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) <u>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</u>。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕</p> <p>(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行すると報告がある。〕</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある<u>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</u>。〔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。<u>ヒトで胎盤を通過することが報告されている^{3)~6)}。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⁷⁾。〕</u></p> <p>(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行すると報告がある。〕</p>
<p>【主要文献】</p> <p>1) ~2) (略)</p> <p>(新設)</p> <p>3) ~16) (略)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1) ~2) (略)</p> <p>3) <u>Baxi LV et al. : Am J Obstet Gynecol. 169(1), 33, 1993</u></p> <p>4) <u>Burrows DA et al. : Obstet Gynecol. 72(3), 459, 1988</u></p> <p>5) <u>Lowenstein BR et al. : Am J Obstet Gynecol. 158(3), 589, 1988</u></p> <p>6) <u>Flechner SM et al. : Am J Kidney Dis. 5(1), 60, 1985</u></p> <p>7) <u>Coscia LA et al. : Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 28(8), 1174, 2014</u></p> <p>8) ~21) (略)</p>

【改訂案】シクロスポリン（点眼剤）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>〔使用上の注意〕</p> <p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔<u>妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット：経口）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。</u>〕</p> <p>2) (略)</p>	<p>〔使用上の注意〕</p> <p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 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：経口）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。<u>ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている¹⁾⁴⁾。</u>〕</p> <p>2) (略)</p>
<p><主要文献> (新設)</p> <p>1) ~6) (略)</p>	<p><主要文献></p> <p>1) <u>Baxi LV et al. : Am J Obstet Gynecol. 169, 33 (1993)</u></p> <p>2) <u>Burrows DA et al. : Obstet Gynecol. 72, 459 (1988)</u></p> <p>3) <u>Lowenstein BR et al. : Am J Obstet Gynecol. 158, 589 (1988)</u></p> <p>4) <u>Flechner SM et al. : Am J Kidney Dis. 5, 60 (1985)</u></p> <p>5) ~10) (略)</p>

調査対象医薬品一覧

平成 30 年 6 月現在

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
サンディミュン点 滴静注用 250 mg	ノバルティスフ ァーマ株式会社	<ol style="list-style-type: none"> 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 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対 宿主病の抑制 	<p>本剤は日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液で 100 倍に希釈して点滴静注する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 腎移植、骨髄移植、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 3～5mg/kg を投与する。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。 肝移植、小腸移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 4～6mg/kg を投与する。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。
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	<ol style="list-style-type: none"> 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 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） 	<ol style="list-style-type: none"> 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 1 回又は 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。 心移植、肺移植、膵移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 10～15mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以 後徐々に減量し、維持量は 1 日量 2～6mg/kg を標準

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			<p>とするが、症状により適宜増減する。</p> <p>4. 骨髄移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 6～12mg/kg を 1 日 1 回又は 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。</p> <p>5. ベーチェット病の場合 通常、シクロスポリンとして 1 日量 5mg/kg を 1 日 1 回又は 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。</p> <p>6. 乾癬の場合 通常、1 日量 5mg/kg を 2 回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は 1 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。</p> <p>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 ヶ月未満の患者を対象とすることが望ましい。</p> <p>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</p>

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			<p>に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>
サンディミュンカプセル 25mg、同カプセル 50mg	ノバルティスファーマ株式会社	<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、脾移植 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） 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） 	<ol style="list-style-type: none"> 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1回又は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1回又は2回に分けて経口投与

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			<p>し、3～6 ヶ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。</p> <p>5. ベーチェット病の場合 通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kg ずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。</p> <p>6. 乾癬の場合 通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(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、</p>

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			<p>小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。</p> <p>(2) ステロイドに抵抗性を示す症例</p> <p>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。</p>
<p>ネオーラル内用液 10% 同 10mg カプセル、 同 25mg カプセル、 同 50mg カプセル 他</p>	<p>ノバルティスフ アーマ株式会社 他</p>	<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）、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、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） 	<ol style="list-style-type: none"> 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、膵移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。 4. 小腸移植の場合 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。 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6～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			<p>間継続し、その後徐々に減量し中止する。</p> <p>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5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1~2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3~5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。</p> <p>7. 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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>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</p>

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
			<p>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。</p> <p>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。</p>
パピロックミニ点 眼液 0.1%	参天製薬株式会 社	春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な 場合）	通常、1回1滴、1日3回点眼する。