

資料 4 - 2

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（案）
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

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：シクロスポリン	
	販売名：ネオーラル 10mg カプセル、同 25mg カプセル、同 50mg カプセル、同内用液 10%	
	会社名：ノバルティス ファーマ株式会社	
要望者名	日本眼科学会	
要望内容	効能・効果	ステロイド治療に抵抗する、あるいは何らかの理由により、ステロイドの全身投与を行うことができない Vogt-小柳-原田病、サルコイドーシス、その他の（非感染性）ぶどう膜炎治療に対する治療
	用法・用量	5mg/kg/日 分2 から開始し、その後漸減
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	特になし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

（1）適応疾病の重篤性についての該当性

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、ぶどう膜炎で眼科を受診する外来患者の約半数が原疾患の特定できない非感染性ぶどう膜炎である。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。

非感染性ぶどう膜炎は、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ことから、「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」）は、「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

要望内容の効能・効果である非感染性ぶどう膜炎は、独国及び仏国で承認されている。本邦では、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非感染性ぶどう膜炎患者には、次なる治療選択肢がないことから、検討会議は、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月(または米国における開発の有無)	
備考	要望内容の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕(2012年4月11日現在)。
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月(または英国における開発の有無)	
備考	要望内容の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕(2012年4月11日現在)。
3) 独国	
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 腎臓、肝臓、心臓、心肺、肺、膵臓等の同種移植後の移植片拒絶反応の予防、並びに既に他の免疫抑制剤の投与を受けている移植片拒絶反応患者の治療 2. 骨髄移植後の移植片拒絶反応の予防；移植片対宿主病の予防、及び治療 3. <u>重度の内因性ぶどう膜炎</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>失明のリスクを伴う中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎。ただし、既存治療で効果不十分又は容認できない副作用が発現する場合に限定される。</u> ・ <u>網膜に波及する炎症発作を反復するベーチェット病・ぶどう膜炎</u> 4. 既存治療による全身療法で効果不十分で、治療抵抗性のプラーク・タイプの乾癬

	<p>5. 副腎皮質ホルモン薬やアルキル化薬が無効又はリスクのために使用できない成人又は小児における、糸球体の微細構造異常、巣状で分節性の糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎など糸球体異常に基づくステロイド依存性及びステロイド抵抗性のネフローゼ症候群</p> <p>Sandimmun Optoral は緩解導入及び緩解維持を目的とした投与が可能である。また、本剤は副腎皮質ホルモン薬で導入した緩解の維持を目的として投与することも可能であり、それによって副腎皮質ホルモン薬の投与を中止することができる。</p> <p>6. 強い作用を有する基礎治療薬（例えば、スルファサラジン、低用量のメトトレキサート）を少なくとも1種類含む既存治療で効果不十分な重度の活動性関節リウマチ*</p> <p>7. 既存治療では十分な治療が不可能な、極めて難治性で長期間持続しているアトピー性皮膚炎*</p> <p>*：6、7はカプセル剤のみの適応症</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>用法・用量</p>	<p>[用量・用法、投与期間]</p> <p>Sandimmun Optoral の投与は、免疫抑制療法や臓器移植患者の治療に習熟している医師が行うべきである。Sandimmun Optoral を投与する際には、身体の細部に至る所見検査、血圧測定、臨床検査値等を含めて必要と考えられる検査を行うべきである。患者の治療に責任を持つ医師にすべてのデータを提供すべきである。</p> <p>Sandimmun Optoral 10mg Weichkapseln は、小児患者（適応症1～3、又は適応症5に限定される）や低体重成人患者に対して正確な用量を投与する際に使用される。Sandimmun Optoral 10mg Weichkapseln は、患者の体重換算により必要な場合は、有効成分含有量がより高いカプセル剤（Sandimmun Optoral 25mg、-50mg、-100mg Weichkapseln）と組み合わせて、用量を細かく調節することができる。計算された用量を投与する際には、投与するカプセル剤数をできるだけ少なくするよう努める。</p> <p>Sandimmun から Sandimmun Optoral に切り替える際の補足的注意：</p> <p>臓器移植</p> <p>臓器移植患者で切り替えを行う際は、両剤の用量比を基本的に1：1とすれば、トラフ血中濃度がほぼ等しくなる。ただし、シクロスポリンのバイオアベイラビリティが臨床的に重要視すべきレベルまで上昇することもあるため、切り替え後4～7日間はトラフ血中濃度を測定すべきである。その結果に応じて、用量を適切に調節する。加えて、切り替え後少なくとも2カ月間は、血清クレアチニン値や血圧を確認すべきである。</p>

臓器移植以外の適応症

重度の内因性ぶどう膜炎やネフローゼ症候群等に対しても、両剤の用量比を基本的に1:1として、血中濃度を測定しながら切り替えを行うと、通常、トラフ血中濃度がほぼ等しくなる。ただし、シクロスポリンのバイオアベイラビリティが臨床的に重要視すべきレベルまで上昇することもある。

これらの適応症について、規定の血中濃度測定（下方に記載されている用量基準を参照のこと）を、切り替え後4~7日の間に測定すべきである。その結果に応じて、用量を適切に調節する。副作用の増悪がないかよく注意すべきである。加えて、切り替え後少なくとも最初の2カ月間は、血清クレアチニン値や血圧を確認すべきである。

重度の関節リウマチにおいても、切り替え後に病状が悪化するのを防ぐため、両剤の用量比を基本的に1:1とすることが望ましい。**Sandimmun Optoral**ではシクロスポリンのバイオアベイラビリティが平均的に上昇するので、切り替え後1週間は副作用が発現しやすくなる。この点をよく注意し、必要に応じて適切に用量調節を行う。

切り替えから2、4、8週間後に血圧測定とクレアチニン測定を実施すべきである。その他のすべての措置は用量基準に記載されている推奨事項に従う。

最重度の乾癬や治療抵抗性の重度のアトピー性皮膚炎においては、以下の記載に従って、新規に投与を開始する際と同様な方法で切り替えを行うべきである。

初期用量は1日2.5mg/kgを2回に分割して投与し、その後は以下に従って、最低有効量となるように調節を行う。

Sandimmun Optoralではシクロスポリンのバイオアベイラビリティが平均的に上昇するので、切り替え後1週間は副作用が発現しやすくなる。この点についてよく注意し、必要に応じて適切に用量調節を行う。

上記の最後の2つの適応においては、切り替えから2、4、8週間後に血圧測定とクレアチニン測定を行うべきである。その他のすべての措置は用量基準に記載されている推奨事項に従う。

経口シクロスポリン剤間の切り替え :

ある経口シクロスポリン剤から他の経口シクロスポリン剤への切り替えは注意深く行い、医学的確認を怠ってはならない。新規剤形の製剤を投与する際は、シクロスポリンの血中濃度を測定し、切り替え前の血中濃度が再び確保されることが必須となる。

[遵守すべき用量基準]
通常、1日量は2分割して投与する。

a) 臓器移植

初期用量としてシクロスポリン 10~14mg/kg を臓器移植の12時間ほど前から2分割して投与する。術後1~2週間にわたり、この初期用量を維持する。その後は血中濃度を確認しながら、シクロスポリンの1日量が2~6mg/kgになるまで、用量を段階的に減量する。次回投与直前のシクロスポリンのトラフ血中濃度は100~400ng/mLとする（特異性モノクローナル抗体を利用して測定する）。

腎移植患者では、用量を上記用量の下限域、つまり1日量を3~4mg/kg、血中濃度100ng/mL以下とした場合には、拒絶反応のリスクが上昇することが確認されている。

副腎皮質ホルモン薬を併用した場合には、移植後1カ月で1日に5mg/kg以下のシクロスポリンを投与すれば十分なことがある。

1日量は2分割して投与する。

b) 骨髄移植

移植前日に、シクロスポリン 12.5~15mg/kg を2分割して投与する。術後5日間は、用量を移植前と同量とする。その後少なくとも3~6カ月間（6カ月間が望ましい）はシクロスポリンを12.5mg/kg/日として投与を継続させた後、段階的に減量し、最終的に Sandimmun Optoral の投与を終了させる。この一連の措置に要する期間は約1年である。

Sandimmun Optoral の投与終了後に移植片対宿主病（GVHD）が発現した場合には、再び Sandimmun Optoral を用いて治療することが可能であり、軽度の慢性 GVHD に対しては低用量を投与する。

1日量は2分割して投与する。

一維持期移植片対宿主病に対する治療

最初から Sandimmun Optoral で治療を実施している場合には、シクロスポリンを12.5~15mg/kg/日とする。この用量で50日間投与を続け、その後は1週間に5%ずつ減量し、最終的にシクロスポリンを2mg/kg/日とする。その後はシクロスポリンの投与を終了させることもできる。

a) 及び b) について

一過性の胃腸障害により経口投与されたシクロスポリンの吸収が困難にな

った場合には、経口投与に代わる方法として、注射液調製用の Sandimmun 50mg/mL Konzentrat を利用して、経口投与されていたシクロスポリン 1 日量の 1/3 量を単回静脈内投与する。

小児に対する Sandimmun Optoral の使用経験は限られている。1 歳以上の小児に対して常用量のシクロスポリンを投与しても、特に問題を生じることはないものと考えられる。いくつかの研究報告では、より高用量の投与が必要であり、成人患者より忍容性は良好であった。小児ではシクロスポリンのクリアランスが高いため、成人患者とほぼ同等の血中濃度を得るには、場合によっては高用量の Sandimmun Optoral を投与しなければならないことがある。

病態（例えば、Roux-Y 法による肝臓移植、嚢胞性線維症、短腸症候群）によっては、Sandimmun の吸収不良に陥ることがある。このような患者では、Sandimmun から Sandimmun Optoral に切り替えを行うことにより、シクロスポリンの吸収が明らかに改善される。このような患者では、切り替え時の注意事項（上記を参照）を特に留意する必要がある。

c) 重度の内因性ぶどう膜炎

免疫抑制療法の経験が豊富な医師が Sandimmun Optoral を投与すべきである。投与の際は、眼科医師による検査を実施し、シクロスポリンの血中濃度を常に確認する。Sandimmun Optoral は腎機能を損なうことがあるので、腎機能が正常な患者に対してのみ投与を行う。頻回に腎機能の検査を実施すべきである。血清クレアチニン値については繰り返し測定を行うが、例え測定値が基準域内にあったとしても、投与前値の 30%を上回ってはならない。投与前値の 30%を上回っている場合には、Sandimmun Optoral の用量を 25～50%ほど減量する。血清クレアチニン値の上昇が 50%以上の場合、用量を少なくとも 50%程度減量する。

十分な効果が得られるまでは、最初からシクロスポリン 5～10mg/kg/日を 2 分割して投与し、症候性ぶどう膜炎が消失し、視力が改善されるまで投与を継続する。

迅速に緩解に導きたい、あるいは急性期の場合などで、Sandimmun Optoral の投与だけでは不十分な場合には、全身性ステロイド療法を追加する。その場合、1 日量 0.2～0.6mg/kg のプレドニゾン、又はそれと同等の効果が得られる他の副腎皮質ホルモン薬の投与を行う。

さらに投与を継続する際には、用量を最低有効量になるまで緩徐に減量する。

シクロスポリンの推奨全血中濃度は 100～150ng/mL である（特異性モノクローナル抗体を利用して測定を実施）。

幼児に関する経験は皆無であり、5歳以上の小児に関する経験はごくわずかである。

d) 最重度タイプの乾癬

Sandimmun Optoral は腎機能を損なうことがあるので、投与開始前に血清クレアチニン値を少なくとも2回測定する。その後最初の3か月間は1週間に2回の割合で血清クレアチニン値の測定を行う。血清クレアチニン値が安定してきて、シクロスポリンが2.5mg/kg/日で十分になった時点で、血清クレアチニン値の測定間隔を2か月に1回とし、用量が上記より高い場合には、血清クレアチニン値の測定間隔を1か月に1回とする。血清クレアチニン値がなお基準域内にあっても、投与前値の30%以上上昇している場合には、用量を25～50%程度減量すべきである。また、血清クレアチニン値の上昇が50%を上回っている場合は、用量を少なくとも50%減量すべきである。用量を減量しても、1か月以内に変化が認められない場合には、Sandimmun Optoral の投与を中止する。

投与開始前と投与開始後3か月間は尿酸値の測定を実施すべきである。肝酵素値とビリルビン値の許容範囲は、最高でも基準値上限の2倍までである。

迅速に消退まで導くには、シクロスポリンを2.5mg/kg/日とし、2分割して投与する。1か月が経過しても皮膚症状が改善されない場合は、シクロスポリンを1mg/kg/日ずつ増量し、最高5mg/kgまで増量することができる。さらに治療を継続する場合は、用量を最低有効量に調節する。

Sandimmun Optoral の1日量は、シクロスポリンとして5mg/kgを上回ってはならない。5mg/kg/日の投与を6週間続けても、病状の十分な改善が得られない場合や、有効量が上記の注意事項から逸脱している場合は、投与を中止する。

病状の迅速な改善を要する患者には、シクロスポリンの初期用量として5mg/kg/日を2分割して投与しても差し支えない。

e) ネフローゼ症候群

有効性（尿蛋白）と安全性（主に血清クレアチニン値）を考慮し、個別に用量を設定する。ただし、シクロスポリンの1日量として、成人では5mg/kg、小児では6mg/kgを上回ってはならない。

ネフローゼ症候群の迅速な消退を目指す場合は、シクロスポリンの1日量を成人では5mg/kg、小児では6mg/kgとし、2分割して投与する。ただし、これは腎機能が正常な場合に限られる。腎機能が低下していて、かつ許容できる範囲内にある場合でも（注意：血清クレアチニン値が成人で200μmol/L以

上、小児で 140 μ mol/L 以上の場合は使用禁忌となる)、シクロスポリンの初期用量として 2.5mg/kg/日を上回ってはならない。患者に対して、きめ細かな管理を行う。

さらに治療を継続する際は、用量が最低有効量になるまで緩徐に減量する。シクロスポリンの推奨血中濃度は 60~160ng/mL である（特異性モノクローナル抗体を利用して測定）。この血中濃度を維持するには、投与開始直後は毎日、その後は 2 週間に 1 回の割合で測定を行うべきである。

Sandimmun Optoral は腎機能を損ねることがあるので、投与開始後 3 カ月間は定期的に血清クレアチニン値を検査すべきである（腎機能が正常な場合には 2 週間に 1 回、腎機能が低下している場合には 1 週間に 1 回の割合で検査を行う）。

血清クレアチニン値が安定した時点で、血清クレアチニンの測定間隔を 2 カ月に 1 回とする。血清クレアチニン値が基準域内にあっても、投与前値の 30%以上上昇している場合は、用量を 25~50%程度減量すべきである。また、血清クレアチニン値の上昇が 50%を超えている場合は、少なくとも 50%減量すべきである。用量を減量させても、1 カ月以内に変化が認められない場合は、Sandimmun Optoral の投与を中止する。

重度の肝機能障害患者には、Sandimmun Optoral の初期用量を 25~50%程度低減する。

特にステロイド抵抗性のネフローゼ症候群で、Sandimmun Optoral の単剤投与で効果不十分な場合は、Sandimmun Optoral に低用量の経口副腎皮質ホルモン薬を併用させることが望ましい。

f) 重度の関節リウマチ

Sandimmun Optoral は腎機能を損なうことがあるので、投与開始前に血清クレアチニン値を少なくとも 2 回測定する。投与開始後 1 カ月間は 1 週間に 1 回の割合で血清クレアチニン値の測定を行い、その後 3 カ月間は 2 週間に 1 回の割合で血清クレアチニン値の測定を行う。血清クレアチニン値が安定してきた時点で、血清クレアチニン値の測定間隔を 1 カ月に 1 回とする。

Sandimmun Optoral を増量した場合、非ステロイド性抗炎症剤を併用した場合、非ステロイド性抗炎症剤を増量した場合等には、血清クレアチニン値を頻回に測定する必要がある。血清クレアチニン値が基準域内にあっても、投与前値の 30%以上上昇している場合は、25~50%程度減量すべきである。血清クレアチニン値の上昇が 50%以上の場合は、少なくとも 50%程度減量する。減量後 1 カ月以内に血清クレアチニン値が低下しない場合は、Sandimmun Optoral の投与を中止する。

関節リウマチ患者の治療に際しては、安全性を確保するため、少なくとも下

記の時点で諸検査を実施する。

ー血液学的プロファイル（赤血球数、白血球数、血小板数）：投与開始前と
その後は4週間に1回の割合で

- ・ 肝酵素値：投与開始前とその後は4週間に1回の割合で
- ・ 検尿：投与開始前とその後は4週間に1回の割合で
- ・ 血圧測定：投与開始前とその後3カ月間は2週間に1回の割合で、その後は4週間に1回の割合で
- ・ カリウム、脂質：投与開始前とその後は4週間に1回の割合で

最初の6週間は推奨量としてシクロスポリン 2.5mg/kg/日を2分割して投与する。体重が80kg以下の成人患者の場合、Sandimmun Optoral 100mg Weichkapseln を利用して初期用量を投与することはできない。このような場合には、Sandimmun Optoral 10mg Weichkapseln、Sandimmun Optoral 25mg Weichkapseln、又は Sandimmun Optoral 50mg Weichkapseln を利用すべきである。忍容性の点から必要な場合には、2.5mg/kg/日以下に減量させることもできる。その後十分な効果が発現しない場合は、忍容性に注意しながら1日量を段階的に増量することができる。しかし、一般的にシクロスポリン 4mg/kg/日を上回ってはならない。正当な理由がある場合は、5mg/kg/日まで増量することができる。既に以前に用量を増量してしまっている場合は、Sandimmun Optoral の効果を完全に評価できないことがあり、過量投与のリスクがある。

維持療法を行う場合は、用量を個別に最低有効量に調節すべきである。

Sandimmun Optoral は、低用量の副腎皮質ホルモン薬や非ステロイド性抗炎症剤と併用することができる。

g) 重度の治療抵抗性で長期間持続しているアトピー性皮膚炎

Sandimmun Optoral は腎機能を損なうことがあるので、投与開始前に血清クレアチニン値を少なくとも2回測定する。投与開始後は2週間おきに血清クレアチニン値の確認を行う。血清クレアチニン値の上昇が投与前値の30%以上の場合、基準域内であっても、用量を25～50%程度減量すべきである。血清クレアチニン値が50%以上上昇した場合は、用量を少なくとも50%程度減量すべきである。減量後1カ月以内に効果が認められない場合には、Sandimmun Optoral の投与を終了させるべきである。

投与開始前と投与期間中は、尿酸値の確認を行うべきである。

肝酵素値並びにビリルビン値の上昇の許容範囲は、基準値上限の2倍までである。

症状を迅速に消退させたい場合は、シクロスポリン 2.5mg/kg/日を2分割し

て投与する。2 週間が経過しても十分な改善効果がみられない場合は、シクロスポリンを 5mg/kg/日まで増量することができる。

病状が極めて重度の患者の場合、疾患を迅速にコントロールするため、初期用量を 5mg/kg とした方が適切なこともある。十分な改善効果が現れ始めた時点で、用量を段階的に減量し、可能な場合には、Sandimmun Optoral の投与を終了させる。

シクロスポリンを 6 週間投与し続けても十分な改善が得られない場合や、有効量が上記の基準から逸脱している場合は、投与を終了させるべきである。

[用法と投与期間]

軟カプセルは液体と共に噛み砕かずに飲み込む。グレープフルーツジュースの使用は控えるべきである。

軟カプセルは服用直前にブリスター包装から取り出す。

臓器移植

投与期間の制限は規定されていない。

重度の内因性ぶどう膜炎

投与期間は 3～16 カ月間とする。

最重度の乾癬

Sandimmun Optoral の投与期間は、通常 12 週間である。Sandimmun Optoral の臨床試験では、24 週間まで投与された。24 週間以上の長期投与については、現時点では十分な経験が得られていない。Sandimmun Optoral の投与期間中に発現した高血圧に対して十分な治療が行われなかった場合は、Sandimmun Optoral の投与を終了させることが望ましい。

ネフローゼ症候群

3 カ月間投与を継続した時点で、ネフローゼ症候群に対する効果が認められない場合は、Sandimmun Optoral の投与を終了させるべきである。

重度の関節リウマチ

Sandimmun Optoral の臨床試験では、12 カ月間の継続投与が行われた。これは十分な経験とみなすことができる。12 カ月間以上の長期投与については、現時点で十分な経験が得られていない。投与を 3 カ月間続けた時点で、効果が認められない場合には、Sandimmun Optoral の投与を終了させるべきである。

	<p>重度の治療抵抗性で長期間持続しているアトピー性皮膚炎</p> <p>緩解へと導くには、一般的に 6～8 週間の投与で十分である。シクロスポリンに対する反応性が良好であり、かつ忍容性が良好な少数の症例を対象に初の臨床試験が実施された際の経験に基づくと、検査（血清クレアチニン値、高血圧等）については上記の基準を遵守し、シクロスポリン平均的用量を 2.2mg/kg/日とすれば、Sandimmun Optoral を 1 年間に渡り長期投与しても、有効かつ忍容性も良好なことが示された。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または独国における開発の有無）	1993 年 2 月 9 日
備考	
4) 仏国	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ● 臓器及び組織の移植： <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝移植の初期を含めた移植組織の拒絶反応の予防 ・ 他の免疫抑制剤プロトコールで加療した患者における、拒絶反応の治療（過度に強い免疫抑制を併合するリスクを避けるため） ● 骨髄移植： <ul style="list-style-type: none"> ・ 移植後における拒絶反応の予防 ・ 移植片対宿主病の予防療法又は治療法 ● 微少糸球体病変あるいは原発性分節性並びに巣状ヒアリン変性を伴うステロイド依存性及びステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の第二選択療法。 <p>シクロスポリンは下記のため処方することができる：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 寛解を誘導し維持するため。 ・ 副腎皮質ホルモン薬により誘導された寛解を維持するため。多くの場合、副腎皮質ホルモン療法の減量若しくは中止が可能となる。 ● 通常療法（PUVA（ソラレン紫外線 A）療法、レチノイド、メトトレキサート）が無効、不耐性あるいは禁忌の症例における、重症の乾癬。 ● 通常療法（光線療法と光化学療法のいずれかの単独使用若しくは併用）が無効、不耐性あるいは禁忌の症例における、成人の重症のアトピー性皮膚炎。 ● メトトレキサートを含めて通常療法が無効、不耐性あるいは禁忌の症例における、重症の活動性リウマチ様多発関節炎。 ● <u>副腎皮質ホルモン療法が失敗した場合における、失明のリスクを伴う重篤な非感染性中間部又は後部ぶどう膜炎。</u>

	<p>● 同種骨髄移植を受けられない、重篤な後天性骨髄形成不全症の治療。</p> <p>注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>用法・用量</p>	<p>[用量]</p> <p>シクロスポリンは、1日2回で服用しなければならない。</p> <p>血中クレアチニンと血圧の定期的な検査を必ず行うこと。</p> <p>血中濃度に応じて投与量の調節を行う際、血中シクロスポリンを定量することが望ましい。血漿を用いる場合は、血漿・赤血球分離と温度(2時間、22℃)条件を厳密に順守するべきである。</p> <p>小児の用量は、成人での用量とは異なる。</p> <p>ネオーラルの高齢者における使用経験は、例数が限られている。リウマチ様多発関節炎における臨床試験では、患者の17.5%が65歳超であった。このような患者では、収縮期高血圧を発現することが多く、投与3~4カ月後に、治療前値と比して血中クレアチニンが50%増になりやすい。</p> <p>65歳超患者についてのデータは十分ではない。したがって、高齢者の用量が若年患者の用量と異なることを示すものはない。一般的に、肝・腎あるいは心機能に対する有害事象の発現頻度や随伴症、若しくは他の併用療法を考慮し、高齢者には通常、治療域の最小量から始めて投与量を調節する方が賢明である。</p> <p>臓器及び組織の移植、骨髄移植：</p> <p>初期用量：</p> <p>6~15mg/kg/日、ただし維持量へ漸減する</p> <p>維持量：</p> <p>2~6mg/kg/日</p> <p>可能な併用療法：</p> <p>シクロスポリンは単独投与、あるいは低用量の副腎皮質ホルモン薬、場合によっては少量のアザチオプリンとの併用</p> <p>投与量の調節(維持療法)：</p> <p>定期的な全血中シクロスポリン濃度に応じて、また有効性/忍容性比に応じて</p> <p>シクロスポリンが、最初に用いる免疫抑制剤である場合、骨髄移植又は臓器移植の(4~12時間)前に投与しなければならない。一部の例(骨髄移植)では、移植前、初期試験量投与後の薬物動態測定により有効量の計算を迅速に行うことができる。</p> <p>朝、新たな用量の投与直前(T0)に測定したシクロスポリンのトラフ濃度は、全血中で100~300ng/mLの範囲に位置しなければならない(定量は、未変化体シクロスポリンを特異的に測る方法で行う)。この濃度範囲は、骨髄移</p>

<p>植の種類や処方期間に応じて変わる。</p> <p>ステロイド依存性及びステロイド抵抗性ネフローゼ症候群： 初期用量： 5mg/kg/日、腎機能不全の症例では 2.5mg/kg/日 最大量： <ul style="list-style-type: none"> ● 成人：5mg/kg/日 ● 小児：6mg/kg/日 可能な併用療法： 単独投与したシクロスポリンの有効性が不十分な場合、少量の副腎皮質ホルモン薬の併用を検討することができ、ステロイド抵抗性の患者にはこれが望ましい。</p> <p>投与量の調節（維持療法）： 上記の用量は、最小有効量となるよう、有効性（血中蛋白）及び腎に対する忍容性（血中クレアチニン）に応じて、個人に合わせて調節する。3 カ月後でも無効な場合は投与を中止する。</p> <p>重症の乾癬： 初期用量： 2.5mg/kg/日：重症の乾癬で、迅速な効果発現を必要とする場合、5mg/kg/日の初期用量が妥当である。 最大量： 5mg/kg/日 可能な併用療法： 局所療法 投与量の調節（維持療法）： 有効性／忍容性比に応じて最小有効量を検討する。5mg/kg/日で6週間投与後、無効な場合、投与を中止する。</p> <p>成人の重症のアトピー性皮膚炎： 初期用量： 2.5mg/kg/日：重症な場合は 5mg/kg/日 維持量： 2.5～5mg/kg/日 最大量： 5mg/kg/日 可能な併用療法：</p>

	<p>局所療法</p> <p>投与量の調節（維持療法）： 有効性／忍容性比に応じて調整する。5mg/kg/日で2週間投与後、無効な場合、投与を中止する。</p> <p>活動性の重症リウマチ様多発性関節炎：</p> <p>初期用量： 2.5mg/kg/日</p> <p>最大量： 5mg/kg/日、有効性を最大限に発現させるまで12週間の投与が必要なこともある。</p> <p>可能な併用療法： 少量の副腎皮質ホルモン薬及び非ステロイド性消炎剤のいずれか一方若しくは双方との併用。</p> <p>投与量の調節（維持療法）： 有効性／忍容性比に応じて、最小有効量を検討する。</p> <p><u>重篤な非感染性ぶどう膜炎：</u></p> <p>初期用量： 5mg/kg/日</p> <p>可能な併用療法： <u>少量の副腎皮質ホルモン薬との併用</u></p> <p>投与量の調節（維持療法）： <u>炎症症状の寛解及び視力の改善まで忍容性を考慮しつつ、初期用量を継続</u></p> <p>重篤な後天性骨髄形成不全症：</p> <p>初期用量： 6mg/kg/日</p> <p>可能な併用療法： <ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な形成不全（多核好中球が200～500/mm³の間）において、副腎皮質ホルモン薬との併用が可能 ・ 極めて重篤な形成不全（<200/mm³）において、副腎皮質ホルモン薬、及び時には、抗リンパ球血清のいずれか一方若しくは双方との併用が可能 </p> <p>投与量の調節（維持療法）： 初期用量は、その後全血中シクロスポリンが150ng/mLを維持するよう調節する。</p>
--	---

投与3カ月後、血液学的応答がない、最低でも部分的応答がない場合、投与を中止すること。

投与3カ月の末に血液学的応答があった場合、投与6カ月まで同じ用量を継続し、その後用量を漸減する。

再発した場合、初回寛解を誘導した用量でシクロスポリンを処方する。

サンディミュン経口製剤からネオーラルへの切り替え：

一度に全て切り替えることはしない。

切り替えは、サンディミュンを増量したにもかかわらず、サンディミュンの吸収不良によって目標血中濃度に至らない患者に限定しなければならない。

切り替えは慎重に行うこと。

全ての適応において、利用できるデータでは、サンディミュン経口製剤からネオーラルへ切り替えた後の全血中シクロスポリンのトラフ濃度は過半数の患者で同程度であった。

切り替え後、大多数の患者において、 C_{max} と AUC が高くなることがあったが、臨床状態に変化はなかった。しかし、少数の患者では、このような所見が顕著に表れ、臨床面へ影響することがある。減量により元に戻る可逆的な、一過性副作用（頭痛、歯肉肥厚、血中クレアチニン及び血圧の上昇）が切り替え後に発現することもある。事実、サンディミュンの処方中、シクロスポリンの吸収が不良な患者（特に胆汁やコレステルゼ分泌障害、嚢胞性線維症を伴う肝移植患者、小児あるいは一部の腎移植患者）では、ネオーラルを用いるとシクロスポリンの吸収が著明に向上することがある。この場合、同じ用量でのサンディミュンからネオーラルへの切り替えの際、暴露量の顕著な増大が観察される。そのような時、ネオーラルの用量は、血中トラフ濃度及びモニタリングのパラメータ（血圧、血中クレアチニン測定値）に応じ、個人に合わせて再調整しなければならない。

サンディミュンでシクロスポリンの吸収が不良な場合、ネオーラルの投与で吸収が改善される。

ネオーラルでは、吸収の変動はサンディミュンよりも少なく、シクロスポリントラフ濃度と AUC との相関関係は、より大きい。

切り替える際のガイドラインは、次のとおり。

- 『臓器・組織移植』では、ネオーラルの投与は同じ用量で始めなければならない。全血中シクロスポリントラフ濃度及びその他のモニタリング・パラメータ（血圧、血中クレアチニン等）は、切り替え後4～7日以内に測定すること。血中シクロスポリントラフ濃度、血中クレアチニン及び血

	<p>圧は、ネオーラルへの切り替え後3カ月間は、より頻回に検査する。血中シクロスポリン最小濃度が治療閾（濃度域の上限）を超えた場合、あるいは臨床及び生物学的モニタリングのパラメータ（血圧、血中クレアチニン等）が悪化した場合、1日投与量を調整しなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 『自己免疫疾患』では、2通りの切り替え方法が可能である： <ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性の減退が患者にとっては許容できない場合（ぶどう膜炎での重篤な視力低下、骨髄形成不全症あるいはネフローゼ症候群の再発）、同じ用量で切り替えた後、必要に応じて投与量を調節することが望ましい。 ・ シクロスポリンの暴露量が一時的に低下するリスクが許容できる場合（例えば、乾癬及びリウマチ様多発関節炎）、最も低用量（2.5～3mg/kg/日）へ切り替えるよう勧める。その後、最小有効量に達するために個人に合わせた投与量の調節が必要となることもある。 <p>血中クレアチニン及び血圧は、ネオーラルへの切り替え後3カ月間、より頻回に検査する。臨床及び生物学的モニタリングのパラメータ（血圧、血中クレアチニン等）が悪化した場合、投与量を調整しなければならない。</p> <p>[投与方法]</p> <p>経口</p> <p>カプセルは、（大き目のコップ一杯の水と一緒に）そのまま噛まずに飲み込む。</p> <p>ネオーラル内用液は、ガラス製容器（プラスチック製容器は避ける）にて、冷たい飲物（ココア、牛乳、コーラ、炭酸ガス入りあるいは炭酸ガスなしのミネラルウォーター）を用いて投与直前に希釈しなければならない。希釈液は、入念に攪拌した後、全量を摂取すること。ピペットは、使用后清潔なティッシュペーパーで念入りに拭き、ケースに戻す。ピペットを濯いではならない。</p> <p>シクロスポリンの薬物動態は、患者間で個人差が非常に大きいことを考慮すると、グレープフルーツジュースを使用するのは厳禁である。</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	1995年11月21日
備考	
5) 加国	

効能・効果	
用法・用量	
承認年月(または加国における開発の有無)	
備考	要望内容の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕(2012年4月11日現在)。
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月(または豪州における開発の有無)	
備考	要望内容の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕(2012年4月11日現在)。

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

海外では、副腎皮質ホルモン薬又は細胞傷害性の免疫抑制剤に対して治療抵抗性を示す非感染性ぶどう膜炎（ベーチェット病のぶどう膜炎を含む）患者を対象とした臨床試験成績を申請データパッケージとして、ベーチェット病を含む非感染性ぶどう膜炎の効能・効果を取得している。海外の承認申請に利用された臨床試験は以下の15試験である。うち2試験（試験7及び13）は日本人を対象とした臨床試験であり、本邦ではこれら2試験の成績に基づき、「ベーチェット病（眼症状のある場合）」の効能・効果で承認されている。

以下に、非盲検非対照試験11試験の成績の概要を表1に、比較対照試験4試験の成績の概要を表2に示す。

表1 非盲検非対照試験の成績

試験番号	試験の標題	被験者数	診断	治療期間の範囲(月)	用量範囲(mg/kg/日) ¹⁾	有効性	安全性
1	眼病変を伴うベーチェット病におけるトルコのパイロット試験	8	ベーチェット病	3-9	5.0-10.0	視力：16/22 眼で有意な改善 ²⁾ 眼内炎症：ベースライン時に19眼で炎症細胞が存在したが3カ月後に8眼で硝子体内細胞の減少がみられた	腎機能：全例で血清クレアチニン値の上昇 主な有害事象/副作用： 知覚過敏及び錯感覚 7例 悪心、食欲減退又は鼓腸 4例 多毛症 3例（女性）

2	ぶどう膜炎におけるフランスのパイロット試験	31	ベーチェット病及び非ベーチェットぶどう膜炎	3-15	1.6-20.0	視力（ベースラインとの比較）： 6カ月後 42%で改善 12カ月後 54%で改善 眼内炎症： ベースライン時の平均硝子体内細胞スコアは1.6であったが、12カ月後0.6となった	腎機能： ベースライン時の平均血清クレアチニン値は 84 μ mol/lであったが、12カ月後 124 μ mol/lに上昇した 主な有害事象/副作用： 疲労 65% 腎機能障害 55% 高血圧 48% 多毛症 48% 歯肉増殖 42% 知覚過敏/錯感覚 42%
3	散弾脈絡網膜症におけるフランスの試験	5	ベーチェット病及び非ベーチェットぶどう膜炎	6-9	2.9-10.0	視力（ベースラインとの比較）： 6カ月後 8/10眼で改善 眼内炎症： 6カ月後 6/10眼で重症度が低減した	腎機能： 4/5例で治療の最初の数週間に血清クレアチニン値が軽度上昇 主な有害事象/副作用： 歯肉増殖 2例 リビドー減退 2例 腎機能障害 1例 肝機能障害 1例 疲労 1例 毛包炎 1例
4	ぶどう膜炎におけるデンマークのパイロット試験	14	ベーチェット病及び非ベーチェットぶどう膜炎	2-12	2.1-11.0	視力（ベースラインとの比較）： 6カ月後 92%で改善 12カ月後 82%で改善 眼内炎症： ベースライン時の平均眼内炎症重症度スコアは 2.4 であったが、12カ月後には 0.9 となった	腎機能： ベースライン時の平均血清クレアチニン値は 92 μ mol/lであったが、12カ月後には 141 μ mol/lに上昇した。 主な有害事象/副作用： 振戦 50% 異常感覚 50% 多毛症 50% 腎機能障害 43% 歯肉増殖 43%
5	ぶどう膜炎における英国の2施設パイロット試験	14	ベーチェット病及び非ベーチェットぶどう膜炎	3-12	1.6-11.7	視力（ベースラインとの比較）： 6カ月後 57%で改善 12カ月後 50%で改善 眼内炎症： ベースライン時の平均硝子体内細胞スコアは 1.68 であったが、6カ月後 0.80、12カ月は 1.50 であった。	腎機能： ベースライン時の平均血清クレアチニン値は 78 μ mol/lであったが 12カ月後 103 μ mol/lに上昇した 主な有害事象/副作用： 高血圧 36% 歯肉増殖 36% 倦怠感 36%
6	ぶどう膜炎における米国の長期試験	72	ベーチェット病及び非ベーチェットぶどう膜炎	1-36	1.7-18.4	視力（ベースラインとの比較）： 6カ月後 66%で改善 12カ月後 63%で改善 24カ月後 69%で改善 36カ月後 62%で改善 眼内炎症： ベースライン時の平均硝子体内細胞スコアは 1.6 であったが、6カ月後 0.8、12カ月後	腎機能： ベースライン時の平均血清クレアチニン値は 1.0mg/dlであったが、12カ月後 1.5mg/d、24カ月後 1.5mg/dl、36カ月後 1.6mg/dl となった。 主な有害事象/副作用： 知覚過敏/錯感覚 55% 腎機能障害 49% 多毛症 40%

						0.8、24 カ月後 0.7 となった。	疲労 38% 歯肉増殖 33% 悪心・嘔吐 32%
7	眼病変を伴うベーチェット病における日本の多施設共同パイロット試験	45	ベーチェット病及び非ベーチェットぶどう膜炎	0.5-18	2.0-10.0	視力 (ベースラインとの比較) : 24 週後 70%で改善 52 週後 65%で改善 76 週後 33%で改善 眼内炎症 : 組み入れ前の眼内炎症発作の平均頻度は 1.1/月であったが、治療中の平均頻度は 0.21/月と著しく低下した。	腎機能 : ベースライン時の平均血清クレアチニン値は 0.9mg/dl であったが、24 週後 1.2mg/dl、56 週後 1.4mg/dl、76 週後 1.3mg/dl となった。 主な有害事象/副作用 : 多毛症 58% 錯感覚/しびれ感 44% 腎機能障害 29%
8	難治性ぶどう膜炎におけるイスラエルの試験	24	ベーチェット病及び非ベーチェットぶどう膜炎	2-15	2.3-11.3	視力 (ベースラインとの比較) : 6 カ月後 87%で改善 12 カ月後 94%で改善 眼内炎症 : ベースライン時の平均硝子体混濁スコアは 1.96 であったが、6 カ月後 1.48、12 カ月後 1.35 となった。	腎機能 : ベースライン時の平均血清クレアチニン値は 69µmol/l であったが、6 カ月後 89µmol/l、12 カ月後 72µmol/l となった。 主な有害事象/副作用 : 知覚過敏/錯感覚 75% 関節痛 38% 疲労 38% 多毛症 29% 頭痛 29%
9	眼病変を伴うベーチェット病におけるサウジアラビアの低用量試験	9	ベーチェット病	1-9	2.0-7.0	視力 (ベースラインとの比較) : 6 カ月後 55%で改善 9 カ月後 70%で改善 眼内炎症 : ベースライン時に眼内炎症のあった 13 眼のうち 8 眼で総重症度スコアが持続的に有意に低下した。	腎機能 : 1 例で血清クレアチニン値の上昇がみられた。 主な有害事象/副作用 : 腎機能障害 2 例 血清クレアチニン値の上昇 1 例 肝機能障害 1 例
10	ぶどう膜炎におけるイタリアの多施設共同低用量試験	11	ベーチェット病及び非ベーチェットぶどう膜炎	2-9	2.0-10.0	視力 (ベースラインとの比較) : 3 カ月後 82%で改善 眼内炎症 : ベースライン時に硝子体内細胞を認めた 10 眼中 6 眼で細胞数の持続的な減少が認められた。	腎機能 : ベースライン時の平均血清クレアチニン値は 83 µmol/l であったが、3 カ月後 90µmol/l となった。 主な有害事象/副作用 : 歯肉増殖 36% 胃腸不耐症 27% 高血圧 18% 振戦 18% せつ腫症 18% 関節痛 18%
11	眼病変を伴うベーチェット病におけるエジプトの低用量試験	9	ベーチェット病	6-13	1.3-5.1	視力 (ベースラインとの比較) : 3 カ月後 44%で改善 6 カ月後 46%で改善 眼内炎症 : 組み入れ前の平均眼	腎機能 : 血清クレアチニン値の異常変動は見られなかった。 主な有害事象/副作用 : 錯感覚 1 例

						内炎症発作頻度は 2.1/月であったが、6 カ月後 0.8/月、9 カ月後 1.0/月、12 カ月後 1.0/月となった。
--	--	--	--	--	--	---

- 1) シクロスポリンの初期用量は、試験 4、9～11 は 2.5～10 mg/kg/日であり、その他の試験は 10 mg/kg/日であった。
- 2) 試験 1 では治療コースを 3 回繰り返した症例及び 2 回繰り返した症例が各 1 例おり、評価対象眼数は計 22 眼であった。

表 2 比較対照試験の成績

試験番号	試験の標題	診断及び被験者数	治療期間の範囲(月)	用量範囲 ¹⁾ (mg/kg/日)	有効性	安全性																																																																																				
12	ぶどう膜炎においてプレドニゾロンと比較した米国の比較対照試験	非ベージェットぶどう膜炎、56 例	1-15	2.6-17.6 対照薬(プレドニゾン) 0.11-1.4 ²⁾	視力(ベースラインとの比較): 改善: 第 1 治療 <table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン</td> <td>プレドニゾン</td> </tr> <tr> <td>3 カ月後</td> <td>64% (N=44)</td> <td>68% (N=51)</td> </tr> <tr> <td>6 カ月後</td> <td>77% (N=17)</td> <td>76% (N=21)</td> </tr> <tr> <td>9 カ月後</td> <td>88% (N=16)</td> <td>79% (N=14)</td> </tr> </table> 眼内炎症: 平均硝子体内細胞スコア <table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン</td> <td>プレドニゾン</td> </tr> <tr> <td>ベースライン</td> <td>2.6</td> <td>2.6</td> </tr> <tr> <td>3 カ月後</td> <td>1.9</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td>6 カ月後</td> <td>1.7</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>12 カ月後</td> <td>2.3</td> <td>2.1</td> </tr> </table> 平均硝子体混濁スコア <table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン</td> <td>プレドニゾン</td> </tr> <tr> <td>ベースライン</td> <td>1.4</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>3 カ月後</td> <td>0.8</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>6 カ月後</td> <td>0.4</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>12 カ月後</td> <td>0.7</td> <td>0.7</td> </tr> </table>		シクロスポリン	プレドニゾン	3 カ月後	64% (N=44)	68% (N=51)	6 カ月後	77% (N=17)	76% (N=21)	9 カ月後	88% (N=16)	79% (N=14)		シクロスポリン	プレドニゾン	ベースライン	2.6	2.6	3 カ月後	1.9	1.9	6 カ月後	1.7	2.1	12 カ月後	2.3	2.1		シクロスポリン	プレドニゾン	ベースライン	1.4	1.5	3 カ月後	0.8	0.7	6 カ月後	0.4	0.7	12 カ月後	0.7	0.7	腎機能: 平均血清クレアチニン値 (mg/dl): 第 1 治療 <table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン</td> <td>プレドニゾン</td> </tr> <tr> <td>ベースライン</td> <td>1.0 (0.2)</td> <td>1.0 (0.2)</td> </tr> <tr> <td>3 カ月後</td> <td>1.4 (0.6)</td> <td>1.1 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>6 カ月後</td> <td>1.6 (0.3)</td> <td>1.1 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>12 カ月後</td> <td>1.8 (0.5)</td> <td>1.1 (0.1)</td> </tr> </table> 平均 (SD) 主な有害事象/副作用 (%): 第 1 治療 <table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン N=27</td> <td>プレドニゾン N=29</td> </tr> <tr> <td>知覚過敏/錯感覚</td> <td>96</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>脱力</td> <td>96</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>悪心/食欲減退</td> <td>89</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>89</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>多毛症</td> <td>78</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>70</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>歯肉増殖</td> <td>67</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>体重増加</td> <td>56</td> <td>66</td> </tr> </table>		シクロスポリン	プレドニゾン	ベースライン	1.0 (0.2)	1.0 (0.2)	3 カ月後	1.4 (0.6)	1.1 (0.1)	6 カ月後	1.6 (0.3)	1.1 (0.1)	12 カ月後	1.8 (0.5)	1.1 (0.1)		シクロスポリン N=27	プレドニゾン N=29	知覚過敏/錯感覚	96	62	脱力	96	62	悪心/食欲減退	89	38	頭痛	89	72	多毛症	78	45	胃腸障害	70	59	歯肉増殖	67	34	体重増加	56	66
	シクロスポリン	プレドニゾン																																																																																								
3 カ月後	64% (N=44)	68% (N=51)																																																																																								
6 カ月後	77% (N=17)	76% (N=21)																																																																																								
9 カ月後	88% (N=16)	79% (N=14)																																																																																								
	シクロスポリン	プレドニゾン																																																																																								
ベースライン	2.6	2.6																																																																																								
3 カ月後	1.9	1.9																																																																																								
6 カ月後	1.7	2.1																																																																																								
12 カ月後	2.3	2.1																																																																																								
	シクロスポリン	プレドニゾン																																																																																								
ベースライン	1.4	1.5																																																																																								
3 カ月後	0.8	0.7																																																																																								
6 カ月後	0.4	0.7																																																																																								
12 カ月後	0.7	0.7																																																																																								
	シクロスポリン	プレドニゾン																																																																																								
ベースライン	1.0 (0.2)	1.0 (0.2)																																																																																								
3 カ月後	1.4 (0.6)	1.1 (0.1)																																																																																								
6 カ月後	1.6 (0.3)	1.1 (0.1)																																																																																								
12 カ月後	1.8 (0.5)	1.1 (0.1)																																																																																								
	シクロスポリン N=27	プレドニゾン N=29																																																																																								
知覚過敏/錯感覚	96	62																																																																																								
脱力	96	62																																																																																								
悪心/食欲減退	89	38																																																																																								
頭痛	89	72																																																																																								
多毛症	78	45																																																																																								
胃腸障害	70	59																																																																																								
歯肉増殖	67	34																																																																																								
体重増加	56	66																																																																																								
13	ベージェット病においてコ	ベージェット病、96 例	4	4.3-10.0 対照薬	視力(ベースラインとの比較): 改善	腎機能: 平均血清クレアチニン値 (μmol/l)																																																																																				

	ルヒチンと比較した日本の比較対照多施設共同試験			(コルヒチン) 0.008-0.017 ³⁾	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン</td> <td>コルヒチン</td> </tr> <tr> <td>4週後</td> <td>67% (N=84)</td> <td>44% (N=92)</td> </tr> <tr> <td>8週後</td> <td>65% (N=88)</td> <td>44% (N=90)</td> </tr> <tr> <td>16週後</td> <td>53% (N=86)</td> <td>39% (N=88)</td> </tr> </table> <p>眼内炎症発作の頻度 :</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン</td> <td>コルヒチン</td> </tr> <tr> <td>試験前</td> <td>4.7 (2.59)</td> <td>4.1 (2.62)</td> </tr> <tr> <td>試験中</td> <td>1.3 (1.96)</td> <td>3.2 (2.71)</td> </tr> </table> <p>平均 (SD)</p>		シクロスポリン	コルヒチン	4週後	67% (N=84)	44% (N=92)	8週後	65% (N=88)	44% (N=90)	16週後	53% (N=86)	39% (N=88)		シクロスポリン	コルヒチン	試験前	4.7 (2.59)	4.1 (2.62)	試験中	1.3 (1.96)	3.2 (2.71)	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン</td> <td>コルヒチン</td> </tr> <tr> <td>ベースライン</td> <td>83 (21)</td> <td>87 (24)</td> </tr> <tr> <td>4週後</td> <td>97 (24)</td> <td>89 (24)</td> </tr> <tr> <td>8週後</td> <td>103 (31)</td> <td>89 (22)</td> </tr> <tr> <td>16週後</td> <td>110 (39)</td> <td>89 (24)</td> </tr> </table> <p>平均 (SD)</p> <p>主な有害事象/副作用(%) :</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン N=47</td> <td>コルヒチン N=49</td> </tr> <tr> <td>多毛症</td> <td>49</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>錯感覚/しびれ感</td> <td>30</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>25</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>腎機能障害</td> <td>23</td> <td>4</td> </tr> </table>		シクロスポリン	コルヒチン	ベースライン	83 (21)	87 (24)	4週後	97 (24)	89 (24)	8週後	103 (31)	89 (22)	16週後	110 (39)	89 (24)		シクロスポリン N=47	コルヒチン N=49	多毛症	49	4	錯感覚/しびれ感	30	2	胃腸障害	25	12	腎機能障害	23	4						
	シクロスポリン	コルヒチン																																																													
4週後	67% (N=84)	44% (N=92)																																																													
8週後	65% (N=88)	44% (N=90)																																																													
16週後	53% (N=86)	39% (N=88)																																																													
	シクロスポリン	コルヒチン																																																													
試験前	4.7 (2.59)	4.1 (2.62)																																																													
試験中	1.3 (1.96)	3.2 (2.71)																																																													
	シクロスポリン	コルヒチン																																																													
ベースライン	83 (21)	87 (24)																																																													
4週後	97 (24)	89 (24)																																																													
8週後	103 (31)	89 (22)																																																													
16週後	110 (39)	89 (24)																																																													
	シクロスポリン N=47	コルヒチン N=49																																																													
多毛症	49	4																																																													
錯感覚/しびれ感	30	2																																																													
胃腸障害	25	12																																																													
腎機能障害	23	4																																																													
14	眼病変を伴うベーチェット病、26例	ベーチェット病、26例	1-12	2.9-12.4 対照薬 (プレドニゾン) 0.14-1.3 ⁴⁾ (クロラムビル) 0.07-0.1 ⁴⁾	<p>視力 (ベースラインとの比較) : 改善</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン</td> <td>プレドニゾン</td> </tr> <tr> <td>3ヵ月後</td> <td>57% (N=16)</td> <td>33% (N=15)</td> </tr> <tr> <td>6ヵ月後</td> <td>86% (N=16)</td> <td>47% (N=15)</td> </tr> <tr> <td>12ヵ月後</td> <td>78% (N=10)</td> <td>100% (N=1)</td> </tr> </table> <p>眼内炎症発作の頻度 (平均/月) :</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン</td> <td>プレドニゾン</td> </tr> <tr> <td>試験前1年</td> <td>0.48</td> <td>0.52</td> </tr> <tr> <td>試験中前半6ヵ月</td> <td>0.03</td> <td>0.12</td> </tr> </table>		シクロスポリン	プレドニゾン	3ヵ月後	57% (N=16)	33% (N=15)	6ヵ月後	86% (N=16)	47% (N=15)	12ヵ月後	78% (N=10)	100% (N=1)		シクロスポリン	プレドニゾン	試験前1年	0.48	0.52	試験中前半6ヵ月	0.03	0.12	<p>腎機能 : 平均血清クレアチニン値 (μmol/l)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン</td> <td>プレドニゾン</td> </tr> <tr> <td>ベースライン</td> <td>78 (45-100)</td> <td>77 (49-97)</td> </tr> <tr> <td>3ヵ月後</td> <td>82 (26-124)</td> <td>79 (65-106)</td> </tr> <tr> <td>6ヵ月後</td> <td>102 (66-151)</td> <td>84 (67-102)</td> </tr> <tr> <td>12ヵ月後</td> <td>85 (64-104)</td> <td>-</td> </tr> </table> <p>平均 (範囲)</p> <p>主な有害事象/副作用 (%) :</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン N=11</td> <td>プレドニゾン N=11</td> </tr> <tr> <td>知覚過敏/錯感覚</td> <td>73</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>ざ瘡</td> <td>0</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>45</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>36</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>多毛症</td> <td>36</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>悪心/嘔吐</td> <td>27</td> <td>0</td> </tr> </table>		シクロスポリン	プレドニゾン	ベースライン	78 (45-100)	77 (49-97)	3ヵ月後	82 (26-124)	79 (65-106)	6ヵ月後	102 (66-151)	84 (67-102)	12ヵ月後	85 (64-104)	-		シクロスポリン N=11	プレドニゾン N=11	知覚過敏/錯感覚	73	18	ざ瘡	0	55	疲労	45	18	頭痛	36	9	多毛症	36	0	悪心/嘔吐	27	0
	シクロスポリン	プレドニゾン																																																													
3ヵ月後	57% (N=16)	33% (N=15)																																																													
6ヵ月後	86% (N=16)	47% (N=15)																																																													
12ヵ月後	78% (N=10)	100% (N=1)																																																													
	シクロスポリン	プレドニゾン																																																													
試験前1年	0.48	0.52																																																													
試験中前半6ヵ月	0.03	0.12																																																													
	シクロスポリン	プレドニゾン																																																													
ベースライン	78 (45-100)	77 (49-97)																																																													
3ヵ月後	82 (26-124)	79 (65-106)																																																													
6ヵ月後	102 (66-151)	84 (67-102)																																																													
12ヵ月後	85 (64-104)	-																																																													
	シクロスポリン N=11	プレドニゾン N=11																																																													
知覚過敏/錯感覚	73	18																																																													
ざ瘡	0	55																																																													
疲労	45	18																																																													
頭痛	36	9																																																													
多毛症	36	0																																																													
悪心/嘔吐	27	0																																																													
15	ぶどう膜炎においてプラセボと比較したオラ	ベーチェット病及び非ベーチェットぶどう膜炎	0.5-12	2.1-10.5 対照薬 プラセボ	<p>視力 (ベースラインとの比較) : 改善</p> <p>腎障害 : 平均血清クレアチニン値 (μmol/l)</p>																																																										

ンダの比較対照多施設共同試験	炎、 24例				シクロスポリン	プラセボ		シクロスポリン	プラセボ																																			
					3カ月後	81% (N=16)	25% (N=4) 63% (N=8)	ベー スラ イン	85 (60-113)	78 (56-109) 70 (61-79)																																		
					6カ月後	80% (N=16)	50% (N=2) 75% (N=4)	3カ月後	105 (70-170)	99 (57-140) 86 (64-103)																																		
					12カ月後	58% (N=12)	- -	6カ月後	100 (64-148)	113 (83-153) 106 (57-152)																																		
					<p>プラセボ群の下段のデータは、許容できない視力の悪化又は眼内炎症のためにプラセボからシクロスポリンに転換した症例</p> <p>眼内炎症： 平均硝子体混濁スコア</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン</td> <td>プラセボ</td> </tr> <tr> <td>ベー スラ イン</td> <td>1.8</td> <td>2.3 1.5</td> </tr> <tr> <td>3カ月後</td> <td>0.9</td> <td>1.1 1.2</td> </tr> <tr> <td>6カ月後</td> <td>0.9</td> <td>1.5 1.4</td> </tr> <tr> <td>12カ月後</td> <td>1.2</td> <td>1.0 -</td> </tr> </table> <p>プラセボ群の下段のデータは、許容できない視力の悪化又は眼内炎症のためにプラセボからシクロスポリンに転換した症例</p>			シクロスポリン	プラセボ	ベー スラ イン	1.8	2.3 1.5	3カ月後	0.9	1.1 1.2	6カ月後	0.9	1.5 1.4	12カ月後	1.2	1.0 -	<p>平均 (範囲) プラセボ群の下段のデータは、許容できない視力の悪化又は眼内炎症のためにプラセボからシクロスポリンに転換した症例</p> <p>主な有害事象/副作用(%) :</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>シクロスポリン N=11</td> <td>プラセボ N=13 N=8</td> </tr> <tr> <td>錯感覚/ しびれ感</td> <td>55</td> <td>0 13</td> </tr> <tr> <td>振戦</td> <td>36</td> <td>15 13</td> </tr> <tr> <td>腎機能障 害</td> <td>27</td> <td>0 25</td> </tr> <tr> <td>多毛症</td> <td>27</td> <td>8 38</td> </tr> <tr> <td>歯肉増殖</td> <td>27</td> <td>8 38</td> </tr> <tr> <td>悪心/嘔 吐</td> <td>27</td> <td>15 13</td> </tr> </table> <p>プラセボ群の下段のデータは、許容できない視力の悪化又は眼内炎症のためにプラセボからシクロスポリンに転換した症例</p>			シクロスポリン N=11	プラセボ N=13 N=8	錯感覚/ しびれ感	55	0 13	振戦	36	15 13	腎機能障 害	27	0 25	多毛症	27	8 38	歯肉増殖	27	8 38	悪心/嘔 吐	27	15 13
	シクロスポリン	プラセボ																																										
ベー スラ イン	1.8	2.3 1.5																																										
3カ月後	0.9	1.1 1.2																																										
6カ月後	0.9	1.5 1.4																																										
12カ月後	1.2	1.0 -																																										
	シクロスポリン N=11	プラセボ N=13 N=8																																										
錯感覚/ しびれ感	55	0 13																																										
振戦	36	15 13																																										
腎機能障 害	27	0 25																																										
多毛症	27	8 38																																										
歯肉増殖	27	8 38																																										
悪心/嘔 吐	27	15 13																																										

- 1) 各試験のシクロスポリンの初期用量は 10mg/kg/日であった。
- 2) 対照薬の初期用量は 1.0mg/kg/日であった。
- 3) 対照薬の初期用量は 1.0mg/日であった。
- 4) 対照薬の初期用量はプレドニゾン 1.0mg/kg/日又はクロラムブシル 5.0-6.0mg/日 (2例) であった。

注) 上記表中の有効性の N は評価対象眼数を、安全性の N は評価対象例数を示す。

非盲検非対照試験試験 1~11 は、EU、米国、日本、アフリカ及びアジアで実施され、合計 242 例がこれらの試験に組み入れられた。3 試験 (試験 1、試験 9 及び試験 11) はベーチェット病のぶどう膜炎患者のみを対象とした試験であるが、残りの 8 試験には、今回の要望内容であるベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎患者 143 例が含まれており、Vogt-小柳-原田病は 12 例 (うち日本人は 6 例)、サルコイドーシスは 8 例 (うち日本人は 0 例)、その他の非感染性ぶどう膜炎は 123 例 (うち日本人は 3 例) である。

比較対照試験 12～15 は、イスラエル、日本、オランダ及び米国で実施され、合計 202 例が試験に組み入れられ、シクロスポリン群に 97 例、対照薬（プレドニゾロン、クロラムブシル、コルヒチン）群に 92 例、プラセボ群に 13 例が無作為に割り付けられた。シクロスポリンの初期導入用量は 5～10mg/kg/日であり、眼内炎症の活動性及び忍容性に依りて用量が減量された。4 試験のうち、2 試験（試験 13 及び試験 14）はベーチェット病のぶどう膜炎のみを対象とした試験であるが、2 試験（試験 12 及び試験 15）は、今回の要望内容であるベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎も対象に含まれている。試験 12 での対象被験者の疾患内訳（括弧内は比較対照群の被験者数）は、Vogt-小柳-原田病 2 例（1 例）、サルコイドーシス 4 例（3 例）、その他の非感染性ぶどう膜炎 21 例（25 例）であり、試験 15 での対象被験者の疾患内訳（括弧内は比較対照群の被験者数）は、ベーチェット病 3 例（1 例）、サルコイドーシス 2 例（2 例）、その他の非感染性ぶどう膜炎 6 例（10 例）であった。

<有効性評価>

シクロスポリンのベーチェット病のぶどう膜炎及びベーチェット病以外のぶどう膜炎に対する有効性評価に関して、15 の試験結果から以下の知見が得られた。

- a. シクロスポリン治療に対する反応は速やかで、大部分の症例で治療開始後 1～2 週後から反応が認められた（試験 1～15）。
- b. シクロスポリンは眼内炎症の頻度及び程度を低減した（試験 7、8、13 及び 14）。
- c. シクロスポリンの投与を受けた被験者の 60% 以上で速やかな視力の改善が認められた。速やかな視力改善がみられなかった被験者の多くは既に不可逆的な視力低下を来していたため、視力の改善が得られなかったものと考えられる（試験 1、4、6、7～11、13 及び 14）。
- d. シクロスポリンを副腎皮質ホルモン薬と併用すると、副腎皮質ホルモン薬の投与量を減量することができ、シクロスポリン治療中止後には副腎皮質ホルモン薬治療に対する反応性が高くなった（試験 1～15）。
- e. シクロスポリンの投与を急に中止すると、多くの例で眼内炎症の再燃が認められた（試験 1～15）。
- f. シクロスポリンは、ベーチェット病の眼内炎症に対して顕著な治療効果を示した。ベーチェット病は眼内炎症を繰り返し、著しい視力低下を来することが特徴であるが、シクロスポリン治療は寛解期間を延長し、その結果、著しい視力低下を阻止することができた。一方、ベーチェット病の眼以外の全身症状に対する効果はそれほど明らかではなかった。したがって、眼内炎症に加えて活動性の全身症状も呈する被験者においては、シクロスポリンと副腎皮質ホルモン薬の併用療法を考慮する必要がある（試験 1、6～8、13 及び 14）。

<安全性評価>

安全性評価に関して、15 試験で報告された主な有害事象を表 3 に示す。大部分の症例では、これらの有害事象は軽度から中等度であり、可逆的で忍容されるものであった。腎障害は、シクロスポリンで最も懸念される有害事象である。7mg/kg/日以上投与では、血清クレアチ

ニンが長期にわたって明らかに増加する患者がおり、その患者の腎生検では組織学的変化が認められ、これらの変化の一部は不可逆的と考えられた。しかし、5mg/kg/日以下の投与では、血清クレアチニン増加は軽度から中等度であり、患者の腎生検においても組織学的変化は認められなかった。したがって、用量を注意深く調節することはシクロスポリンによる治療において最も重要である。

表 3 海外の承認申請に利用した 15 試験における有害事象の発現頻度

有害事象	全発現頻度 (%) N=339
知覚過敏／錯感覚、しびれ感	50
多毛症	39
胃腸障害	37
腎機能障害	31 (49)
疲労、脱力、全身倦怠	31
歯肉増殖	27
高血圧	16
頭痛	16
振戦	11
月経困難症／無月経*	9
肝機能障害	9 (32)
体重増加	7
貧血	5 (45)
筋痙攣	4

() 括弧内は臨床検査値から算出した発現頻度

* 女性被験者 138 例における発現頻度

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選定理由の概略等>

【海外】

Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) に登録されている 1980 年以降の文献を対象に、「Cyclosporin、ciclosporin、cyclosporine、ciclosporine、Sandimmun、Sandimmun Neoral、uveitis」を検索語、及び「clinical studies」を検索方針として検索した。

無作為化比較試験の報告は2報確認され、その内訳は、タクロリムスとの比較試験 (Murphy 2005)、プレドニゾンとアザチオプリンの併用とプレドニゾンとシクロスポリンの併用との比較試験 (Cuchacovich 2010) である。

【国内】

日本医薬情報センター iyakuSearch 医薬品情報データベースに登録されている1980年以降の文献を対象に以下の検索式で検索したが、ベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎を対象としたシクロスポリンの比較対照試験は確認されなかった。

((サンディミュン + Sandimmun) + (シクロスポリン + ciclosporin) + (シクロスポリン + cyclosporin) + (シクロスポリン + cyclosporine) + (シクロスポリン A + cyclosporin-A) + (ネオオーラル + Neoral)) * (後部ブドウ膜炎 + 内因性ブドウ膜炎 + ブドウ膜炎 + ぶどう膜炎) * (比較試験 + 一重盲検法 + 二重盲検法)

海外における報告を以下に示す。

1) Cyclosporine vs Tacrolimus Therapy for Posterior and intermediate Uveitis (Murphy 2005)

目的 :

シクロスポリンとタクロリムスの非感染性の後部眼内炎症に対する有効性及び忍容性を比較し、末梢血 CD4⁺T 細胞の phenotype 及び細胞活性に対する影響を検討した。

方法 :

後部眼内炎症の治療に免疫抑制剤の第二選択薬が必要な 37 例をシクロスポリンとタクロリムスの前向きランダム化臨床試験に組み入れた。視力、両眼の間接検眼鏡検査によるスコア (BIO score)、有害事象、Quality of Life (QoL) を評価した。加えて、試験開始前、2、4 及び 12 週後の末梢血 CD4⁺T 細胞の phenotype 及びその活動性をフローサイトメトリーを用いて評価するとともに、CD69、ケモカイン受容体 (CCR4、CCR5 及び CXCR3)、サイトカイン (TNF- α 、インターフェロン- γ 及びインターロイキン 10) の出現を評価した。被験者はタクロリムス群又はシクロスポリン群にランダム化され、タクロリムス 0.03~0.08mg/kg/日又はシクロスポリン 2.5~5.0mg/kg/日の投与を受け、薬剤に対する反応性及び血中濃度に基づいて投与量を調整した。具体的には、タクロリムスでは、トラフの血中濃度が 8~12ng/mL の範囲内に、シクロスポリンでは 100~225ng/mL の範囲内になるように (ただし、寛解が得られた場合はこの範囲以下の濃度でも良い) 投与量を調整した。試験期間中、被験者も治験医師も治療群情報に関して盲検下にあった。

結果 :

18 例がシクロスポリン群に、19 例がタクロリムス群にランダム化された。

シクロスポリン群及びタクロリムス群ともに視力及び BIO score はベースライン値と比較して有意な改善がみられた。タクロリムス群の 13 例 (68%) 及びシクロスポリン群の 12 例 (67%) がそれぞれの治療に反応した。治療反応例のうちシクロスポリン群では 4 例 (33%) に、タクロリムス群では 6 例 (46%) に、追跡調査期間中の再燃がみられた。治療コントロ

ール期間の中央値はシクロスポリン群で7カ月（四分位範囲4～13カ月）、タクロリムス群で6カ月（四分位範囲3～9カ月）であった。

有害事象の発現率はシクロスポリン群で高かった。発現した有害事象の中で、タクロリムス群に比較してシクロスポリン群の発現率が高かった事象は、頭痛（7/18例、39%）、悪心（2/18例、11%）、温感（8/18例、44%）、錯感覚（8/18例、44%）、不眠症（1/18例、6%）、歯肉肥厚（5/18例、28%）、疲労（10/18例、56%）、動悸（3/18例、17%）、関節痛（1/18、6%）及び驚口創（1/18例、6%）であった。

3カ月後の平均血圧及び血清コレステロール値は、シクロスポリン群でタクロリムス群より有意に高かった。QoLあるいはCD4⁺T細胞 phenotype に対する影響について明らかな差は確認できなかった。

2) Comparison of the Clinical Efficacy of Two Different Immunosuppressive Regimens in Patients with Chronic Vogt-Koyanagi-Harada Disease (Cuchacovich 2010)

目的：

副腎皮質ホルモン薬の全身投与による治療にもかかわらず活動性の眼内炎症が持続するVogt-小柳-原田病の患者を対象に、シクロスポリンとアザチオプリンの免疫抑制剤の治療効果をプロスペクティブに比較した。

方法：

1998年～2005年の間にVogt-小柳-原田病と診断された患者44例を経口の副腎皮質ホルモン薬で治療し、このうち経口の副腎皮質ホルモン薬による治療では寛解が得られず眼内炎症が継続した21例を、プレドニゾンとアザチオプリンの併用群（アザチオプリン群：12例）若しくはプレドニゾンとシクロスポリンの併用群（シクロスポリン群：9例）にランダム化した。

結果：

アザチオプリン群では前房Tyndallスコアが 1.21 ± 1.10 から 0.29 ± 0.62 に減少し、LogMAR視力が 0.32 ± 0.35 から 0.09 ± 0.16 に改善した。一方、シクロスポリン群では、前房Tyndallスコアが 1.67 ± 1.08 から 0.16 ± 0.51 に減少し、視力は 0.41 ± 0.40 から 0.25 ± 0.42 に改善した。併用する副腎皮質ホルモン薬の平均投与量及び累積総投与量はともにアザチオプリン群でシクロスポリン群よりも有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。

アザチオプリン群では12例中8例（66.6%）、シクロスポリン群は9例中6例（64.4%）に有害事象が認められた。アザチオプリン群で認められた有害事象は、感染症（5/12例、41.6%）、下部尿路感染症（2/12例、16.66%）、上気道感染（2/12例、16.66%）、肝酵素上昇（2/12例、16.66%）、帯状疱疹（1/12例、8.33%）、肺感染症（1/12例、8.33%）、消化管症状（1/12例、8.33%）、白血球減少症（1/12例、8.33%）であり、シクロスポリン群で認められた有害事象は、感染症（3/9例、33.3%）、多毛症（3/9例、33.3%）、上気道感染（2/9例、22.2%）、消化管症状（2/9例、22.2%）、軽度の高血圧（1/9例、11.1%）及び下部尿路感染症（2/9例、22.2%）であった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

Review は7報確認され (Nussenblatt 1986, Nussenblatt 1988, de Smet 1993, Moorthy 1995, Dick 1997, Hesselink 2004, Kaçmaz 2010)、いずれもベーチェット病を含む非感染性ぶどう膜炎に対するシクロスポリン治療の有効性及び安全性を解説しており、本邦及び海外での用法・用量を支持する内容であった。

公表文献の概略について、以下に示す。

1) Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. (Nussenblatt RB, Palestine AG. 1986)

シクロスポリンによる眼炎症性疾患、特にベーチェット病に対する治療では、以下のように腎機能低下に注意して投与量を調整するよう推奨している。

腎毒性及び高血圧はシクロスポリン治療でよくみられる臨床的に問題となる副作用であるため、治療中の慎重な投与量の調整と腎機能のモニタリングが推奨されている。治療初期には、この腎毒性は用量依存的であり、シクロスポリンの投与量を減量することで4～6週間で正常化する。シクロスポリン治療中の血清クレアチニン値の上昇をシクロスポリン治療導入前の20～30%以内にするのが推奨される。シクロスポリン投与による高血圧はシクロスポリンの投与量の減量及び降圧剤の治療によく反応する。

腎機能低下を考慮してシクロスポリンの開始用量を6mg/kg/日に減量し、低用量の副腎皮質ホルモン薬と併用するなど、他の薬剤と併用することで、副作用を最小限に抑えつつ免疫異常による炎症性疾患をコントロールすることを最終目標とする。

2) The use of cyclosporine in ocular inflammatory disorders. (Nussenblatt RB 1988)

シクロスポリンの推奨される使用方法として、以下の BenEzra が作成した治療ガイドラインを、視力改善に対して合理的な方法であり、免疫抑制療法への反応が期待される一つの方法として紹介している。

- (1) 患者の腎機能の状態を詳細に調査する
- (2) 開始用量は5mg/kg/日を超えない
- (3) 5mg/kg/日で奏効しない場合は、短期間最大7mg/kg/日までの範囲で増量する
- (4) シクロスポリンの用量を増量する代わりにプレドニゾン0.2～0.4mg/kg/日（必要であれば短期間0.6mg/kg/日を超えない範囲で増量）と低用量のシクロスポリンを併用することを検討する

3) Clinical use of cyclosporine in ocular disease. (de Smet MD, Nussenblatt RB. 1993)

ぶどう膜炎に対するシクロスポリンの適正使用として以下の投与方法を紹介している。

- (1) 治療対象は可逆的眼炎症を有する患者
- (2) シクロスポリンの開始用量は5mg/kg/日（分2）

- (3) (2)で効果が認められた場合、3 カ月又は治癒するまで治療を継続
- (4) 4～6 週間で 0.5mg/kg/日ずつ再燃しない最小用量又は 2.5mg/kg/日まで減量
- (5) 減量中、症状が再燃した場合は症状がコントロールするまで以前使用していた用量を再投与する
- (6) (2)で効果が認められない場合は、7.5mg/kg/日まで増量可能

4) Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. (Moorthy RS et al. 1995)

副腎皮質ホルモン薬単独で治療抵抗性を示す Vogt-小柳-原田病の患者に対してシクロスポリンと副腎皮質ホルモン薬を併用することの有用性及び注意すべき副作用等を紹介している。

シクロスポリンは 5mg/kg/日を超えない用量で使用することが推奨される。不可逆性の近位尿細管及び糸球体の変性をきたさないように、血清クレアチニン値は治療開始時の 30%を超えて上昇しないよう注意する。血清シクロスポリン濃度のトラフ値を測定し、0.1～0.4mg/μL の範囲を維持するようにする。シクロスポリンの肝毒性もまた用量依存的であり、振戦及びミオパシーなどの神経症状、多毛症などの皮膚器官の変化、及び高血圧がみられることもある。

5) Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporine A. (Dick AD, Azim M, Forrester JV 1997)

内因性後眼部ぶどう膜炎患者の治療ガイドラインとして、以下のとおり推奨している。

- (1) 急性/活動期：まず 0.5-1.0mg/kg/day の用量で副腎皮質ホルモン薬の全身投与を行う。用量は症状の程度によるが、場合によっては 1g/日のメチルプレズニゾロンの静脈内投与パルス療法を 3 日間行う。
- (2) 長期にわたるコントロール：低用量のシクロスポリンを副腎皮質ホルモン薬併用あるいは単独で投与する。シクロスポリンの用量としては 5mg/kg/日が効果的である。この用量で最大の効果は、7-14 日では得られないので、初期には適切な量の副腎皮質ホルモン薬を併用することが重要である。軽症の患者では、10mg/日以下の副腎皮質ホルモン薬単独投与でもコントロール可能であるが、低用量のシクロスポリン単独投与も適切である。3-6 週間後、炎症が抑制され症状が安定したら用量の漸減を考慮する。数週間かけてシクロスポリンの用量を 2-3mg/kg/日に徐々に減量し、副腎皮質ホルモン薬離脱を低用量（10mg/日以上にはならないように）からゼロになるようにする。
- (3) 低用量のシクロスポリンと副腎皮質ホルモン薬投与で炎症が残る場合は、免疫抑制剤の追加を考慮する。

以上の療法で奏効しない患者には（たとえば 15mg/日以上プレドニゾロン投与が必要な患者）、免疫抑制剤の追加を考慮する。第 3 選択の薬剤としては、アザチオプリン（1-3mg/kg/日）が示唆される。その他の薬剤としては、メトトレキサート（1mg/kg/週）と経口のシクロホスファミドを考慮する。これらの追加薬剤については、プレドニゾロンやシクロスポ

リンとの併用のみならず、シクロスポリン療法に対して禁忌の場合は、プレドニゾロンのみとの併用を考慮する。

6) Experience with cyclosporine in endogenous uveitis posterior. (Hesselink DA, et al. 2004)

シクロスポリンの種々の内因性ぶどう膜炎（ベーチェット病、Vogt-小柳-原田病、散弾状脈絡網膜症及び毛様体扁平部炎を含む）に対する治療効果を検討したオープンラベル試験及び二重盲検ランダム化比較試験 16 報を review し、これら疾患に対してシクロスポリンを投与する際の注意点を以下のように結論づけている。

ステロイド抵抗性の後眼部内因性ぶどう膜炎患者に第 2 選択薬として使用する。低用量のシクロスポリン（2.5～5mg/kg）を、免疫抑制剤の単独投与又はプレドニゾンあるいは他の免疫抑制剤と併用して用いる。このような低用量のシクロスポリン投与でも有効性には影響せず、副作用の発現率が低減できる。

7) Cyclosporine for ocular inflammatory disease. (Kaçmaz RO et al. 2010)

シクロスポリンによる非感染性の眼内炎症治療の効果を評価するため、1979 年～2007 年の間に、米国の 4 カ所の三次眼内炎症治療クリニックで副腎皮質ホルモン薬以外の免疫抑制剤としてシクロスポリンを使用した計 373 例の非感染性の眼内炎症を有する患者を対象にレトロスペクティブコホート試験を実施した。その結果、非感染性の眼内炎症を有する患者に、シクロスポリンを副腎皮質ホルモン薬と併用し、その後副腎皮質ホルモン薬を離脱する方向の治療が最も効果的に眼内炎症をコントロールでき、成人には 151-250mg/日の用量のシクロスポリン投与が有効であった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

【海外における教科書等】

1) Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Yanoff M and Duker JS ed. “Ophthalmology Third Edition”, Mosby Elsevier, Section 6. 854-856. (Rao 2004)

「Ophthalmology Third Edition」の section 6 に Vogt-小柳-原田病について解説されている。Section 6 の Treatment の項 (p.856) に以下のとおり記載されており、副腎皮質ホルモン薬で十分治療できない場合、又は副腎皮質ホルモン薬に対する忍容性が低い患者には、シクロスポリン等の免疫抑制剤を用いること、慢性期若しくは再発を繰り返す場合は、副腎皮質ホルモン薬と免疫抑制剤を併用して用いることが紹介されている。

<治療>

Vogt-小柳-原田病に対しては副腎皮質ホルモン薬の全身投与が有効であり、大多数の症例では、視力の予後も良い。しかし、治療が不十分な場合は、再発を繰り返したり、眼内炎症が遷延化し、最終的に治療抵抗性となることもある。

副腎皮質ホルモン薬の全身投与で眼内炎症がコントロールできない場合、又は副腎皮質ホ

ルモン薬の副作用に対して忍容でない患者に対しては、細胞傷害薬及び／又は免疫抑制剤を使用することも可能である。免疫抑制剤には、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド及びシクロスポリンが含まれる。慢性期の患者又は慢性的に再発を繰り返す患者では、細胞傷害性の薬剤と副腎皮質ホルモン薬を併用することもある。

2) Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Ryan SJ ed. “Retina fourth edition”, Mosby Elsevier, section 6. 1827-1837. (Rao 2006)

「Retina Fourth Edition」の Section 6. Inflammatory Disease の Chapter 107 に Vogt-小柳-原田病について解説されている。Treatment の項 (pp.1834-1835) に以下のとおり記載されており、ステロイド治療抵抗性の眼内炎症や、長期間の副腎皮質ホルモン薬治療に対する忍容性が低い患者にはシクロスポリン 5mg/kg/日の投与が一般的に推奨されることが示されている。

<治療>

治療早期の積極的な副腎皮質ホルモン薬の全身投与、及びその後 3～6 カ月で副腎皮質ホルモン薬の投与量を徐々に漸減する方法は、眼内炎症を抑え、眼内炎症に関連する合併症を予防する治療選択肢である。

多くの症例では、最初のぶどう膜炎は副腎皮質ホルモン薬の経口投与及び／又は静脈内投与で治療可能であるが、再発は副腎皮質ホルモン薬の全身投与にそれほど反応しない。このような患者はトリアムシノロンのテノン嚢下注射に反応することもあるが、通常、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミド、クロラムブシル、ミコフェノール酸モフェチル及び FK506 などの免疫抑制剤又は細胞傷害性の薬剤を用いる。ステロイド治療抵抗性の眼内炎症又は副腎皮質ホルモン薬に対する副作用などで忍容性が低く副腎皮質ホルモン薬を長期間使用することができない眼内炎症には、通常シクロスポリン 5mg/kg/日を投与する。免疫抑制剤及び細胞傷害性の薬剤を投与する際には、注意深く治療開始前の評価を行うとともに、治療中も治療に伴う副作用の発現などに注意を払わなければならない。

【日本における教科書等】

1) 免疫抑制薬. 岡田アナベルあやめ編「眼科プラクティス 16. 眼内炎症のこれから」、文光堂. 245-250. (毛塚剛司 2007)

本章では、眼内炎症の治療に用いる免疫抑制薬について解説しており、「Ⅲ. T 細胞抑制薬の 1.シクロスポリン」に、シクロスポリンでの眼内炎症の治療に際して注意すべき点をベーチェット病のぶどう膜炎に対する治療を中心に、以下のように記載されている (抜粋)。

Ⅲ. T 細胞抑制薬

1. シクロスポリン

シクロスポリン治療は、副作用の観点から 5mg/kg/日から開始することになっている。これ

を1日2回に分けて食前または食後に服用し、経過をみることになる。ついで次回投与直前のシクロスポリン血液濃度（トラフレベル）を月1回程度調べることで薬効と副作用に対する安全性を確認することができる。通常は全血中濃度が50～200ng/mlになるようにシクロスポリン量を調整する。このときグレープフルーツジュースによりシクロスポリン血中濃度が上昇することや、ステロイドとの併用により血中濃度が高く維持されることを注意すべきである。薬剤の減量方法としては、気候が安定した時期なら、経過をみながら0.5mg/kg/日を1～2カ月かけて減量するようにし、最終的に2.5～3.0mg/kg/日程度になるようにする。この過程において、トラフレベルが50ng/mlを切ることもあるが、眼症状が安定していれば差し支えない。シクロスポリンの血中濃度と薬効は、個々の症例で異なり、少量でも非常に効果的な場合や、逆に相当濃度を上げてても効果が薄い症例もある。このとき臨床効果をみながら徐々に増減し副作用の発現をできる限り抑えていかなければならない。減量のタイミングとしては季節の変わり目や冬場は、眼発作が起こりやすいので、性急な減量は控えるべきである。シクロスポリン内服の中止の目安として、中川らは6カ月間まったく眼炎症発作がないか、3カ月間にわたり全く眼炎症発作がなく、かつその前の6カ月間に軽度の眼発作が1～2回程度で治まった場合を最低基準にするよう提唱している。中止の時期が近くなると、低用量のシクロスポリン投与ではトラフレベルが基準値より低くなるが、いきなり中止したりせずゆっくりと中止したほうが突然の眼炎症発作を引き起こさずにすむ。

1) シクロスポリンと他の薬剤の併用

シクロスポリンが、ぶどう膜炎の眼炎症発作を抑制する薬剤として登場する以前は、Behcet病の眼発作に対する内服治療薬としてコルヒチンのみが用いられていた。このため、本邦においてぶどう膜炎（Behcet病）のシクロスポリン導入に際して、シクロスポリンとコルヒチンの二重盲検試験が行われた。その結果、シクロスポリンはコルヒチンに比べ、有意に眼炎症発作が抑制できることが判明した。第一選択薬として、コルヒチンの内服加療はBehcet病の眼炎症頻度を下げるために重要である。しかしコルヒチンで眼炎症発作の頻度を押さえ込めないなら薬価の高いシクロスポリン（ネオーラル）への切り替えが必要となる。導入量は5mg/kg/日だが、前述したように維持量として2.5～3mg/kg/日まで徐々に減量していく。それでも眼発作が続くようなら、シクロスポリンとコルヒチンの併用療法を行う。

2) Vogt-小柳-原田病に対するシクロスポリン療法

Vogt-小柳-原田病の治療には、基本的にステロイド大量療法を行うが、ステロイドで炎症を抑制できない場合、免疫抑制薬を用いることがある。導入量は5mg/kg/日が多く、併用しているステロイドを徐々に減量していき、ステロイドを完全に中止してからシクロスポリンを減量していく。当教室でも、原田病の難治例に対してシクロスポリンを5mg/kg/日から用いたが、Behcet病に比べて副作用が出にくい傾向があった。ここで注意が必要なのは、原田病では、初期に高用量のステロイドとシクロスポリンを併用したとき、思わぬほどトラフレベルが上昇することがある。これはステロイドにはシクロスポリンの血中濃度を高く維持する働きが

あるためと考えられ、このようなときはまずステロイドの減量を行い、2週間ほど様子を見てから、まだトラフレベルが高いようならシクロスポリン濃度を下げるというように、交互に減量を行うことが望ましい。

3) シクロスポリンの副作用

コルヒチンに比べ、シクロスポリンは副作用が強く初回投与前及び投与中に種々の全身検査が必要となる。トラフレベルが高いと副作用は起きやすくなる。中枢神経症状や肝腎機能障害、高血圧に特に留意しなければならない。

中枢神経症状は、シクロスポリンの副作用として最も問題となる。多くは頭痛が初発症状となり、手足のしびれ、振戦のこともある。疑わしい症例では神経内科医と連携をとり、緊急で頭部MRI、髄液検査を行いシクロスポリンは中止とする。Kotakeらは、Behcet病における中枢神経症状の発現頻度を調査し、シクロスポリン投与症例で47例中12例に発現し、非投与症例では270例中9例にとどまったことから、シクロスポリンでは中枢神経症状が高頻度で起こることを示した。また、シクロスポリンは、コルヒチン内服時にミオパチーが出現しやすいが、シクロスポリン単独でも発現することがある。このため、定期的に血清CPK (creatin phosphokinase) 値を測定する必要がある。

肝腎機能障害は、トラフレベルにかかわらず出現する可能性がある。血清クレアチニン値と β_2 -マクログロブリンを測定し、異常値となれば30~50%減量するのが望ましい。高血圧も問題となる。血圧は、収縮期165mmHg以上、拡張期95mmHg以上になるようなら減量を考える。

以上の副作用の発現をより早く知るために、初期には1カ月に1回、その後は1~2カ月に1回の割合で採血を行い末梢血、生化学検査を行い、同時に血圧検査を施行するべきである。

2) 免疫抑制薬の使い方. 水木信久編. 「基礎からわかるぶどう膜炎」. 金原出版, 2006, 137-140. (川島秀俊 2006)

総論4章「免疫抑制薬の使い方」の表4に、以下のとおり、フォークト・小柳・原田病にシクロスポリン内服を5mg/kg/日で副腎皮質ステロイド薬と併用又は切り替えて投与する旨が記載されている。

表4 免疫抑制薬の使用法

疾患	免疫抑制薬	ルート	使用法
ベーチェット病	第1選択：コルヒチン	内服	0.5～1.0mg/日
	第2選択：シクロスポリン	内服	5mg/kg/日で初期導入 月ごとに症状をみながら減量、トラフレベルを 50～200ng/mL に
	第3選択：コルヒチン+シクロスポリン	内服	それぞれ上記量の2/3程度から
	以上で無効の場合 +プレドニソロン 又は +アザチオプリン 又は +シクロホスファミド	内服	10mg/日～ 50～100mg/日 50～100mg/日
フォークト・小柳・原田病	副腎皮質ステロイド薬	点滴	パルス療法（1,000mg/日を3日）を急性期に
	副腎皮質ステロイド薬	内服	30～60mg/日を、パルスの後、又は再発・再燃の時
	+シクロスポリン	内服	5mg/kg/日で副腎皮質ステロイド薬と併用又は切り替え
サルコイドーシス	副腎皮質ステロイド薬	内服	30～60mg/日を臨床経過により月ごとに増減
	+メトトレキサート	内服	7.5～12.5mg/週

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

ベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎の診療に関するガイドラインは確認できなかった。

<日本におけるガイドライン等>

ベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎の診療に関するガイドラインは確認できなかった。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内では要望内容に係る開発は未実施である。

なお、「ベーチェット病（眼症状のある場合）」に対しては、シクロスポリンのオイルベース製剤であるサンディミュンが1987年に、またシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤である本剤が2000年に適応取得している（承認申請時に提出した本邦での臨床試験について

の概略は、「4.要望内容について企業で実施した海外臨床試験成績について」の項、参照)。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

シクロスポリンのオイルベース製剤であるサンディミュンの申請に用いられた国内臨床試験のうち、「4.要望内容について企業で実施した海外臨床試験成績について」項に示した試験7には、今回の要望対象であるベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎患者（Vogt-小柳-原田病：6例、特発性の非感染性ぶどう膜炎：3例）が含まれていた。これら9例の眼症状の有効性評価は7段階評価で、著明改善3例、改善2例、やや改善2例及び悪化2例、安全性評価は4段階評価で、非常によい1例、よい3例、中程度4例、悪い1例であった。

また、サンディミュンの再審査結果の資料から、1987年6月30日～1991年11月4日の再審査期間中にシクロスポリンがベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎の治療にも使用されていたことが確認された。その内訳は、特発性のぶどう膜炎8例、Vogt-小柳-原田病4例、交感性眼炎2例、強膜炎1例、モーレン潰瘍1例、及び虹彩炎1例であった。これら17例は適応外使用のため有効性解析対象外とされ、有効性の確認はできなかった。副作用発現症例率は、特発性のぶどう膜炎87.5% (7/8例)、Vogt-小柳-原田病50.0% (2/4例)、交感性眼炎100.0% (2/2例)、強膜炎0.0% (0/1例)、モーレン潰瘍0.0% (0/1例)、及び虹彩炎100.0% (1/1例)であった。

この他にも、ベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎に対してシクロスポリンを投与した使用経験が13例報告されている（南谷洋策 2009、藤野雄次郎 1987、岡田康志 1991、高橋義徳 1998 及び稲用和也 2001）。個別症例の概略を表5に示す。

表5 個別症例の概略

文献	原疾患	年齢	性別	シクロスポリン投与量	有効性及び安全性
南谷洋策 2009	膿疱性乾癬	34	男	300 mg/日→250 mg/日	投与中はぶどう膜炎の症状は軽快したが、クレアチニン上昇がみられた。
	膿疱性乾癬	66	男	150 mg/日→250 mg/日	
藤野雄次郎 1987	サルコイド	56	女	7 mg/kg/日→6 mg/kg/日	眼発作が減少するなど、有効であり、副作用による中止はなかった。
	ーシス	48	男	8 mg/kg/日	
	原因不明				
岡田康志 1991	原田病	28	男	5 mg/kg/日→1.5 mg/kg/日	視力の改善がみられ、特記すべき異常はなかった。
高橋義徳 1998	原田病	59	男	4 mg/kg/日→8 mg/kg/日	視力の改善がみられ、シクロスポリンによる副作用はなかった。
稲用和也 2001	原田病	57.7	女	-	概して有効であり、安全性については、歯肉炎、多毛症は可逆的に改善し、消化器症状は対症的治療がなさ
	原田病	46.1	女	-	
	原田病	42.8	女	-	

	原田病	54.4	女	-	れた。
	原田病	48.5	女	-	
	原田病	27.5	男	5 mg/kg/日→3 mg/kg/日	
	原田病	49.3	女	-	

-:詳細の記載なし

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

非感染性ぶどう膜炎の治療方法については、その炎症の発症に何らかの免疫異常が関連していることから、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、活動性の中間部又は後部の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。したがって、非感染性ぶどう膜炎の基本的な病態及び治療方針に、その原疾患による違いはないと考えられる。

今回、要望対象となっているベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎については、個々の疾患毎にシクロスポリン投与の有効性を検証した臨床試験成績は得られていないが、海外の承認申請では、非感染性ぶどう膜炎の代表的疾患としてベーチェット病のぶどう膜炎を対象とした臨床試験で一定の有効性が示されるとともに、ベーチェット病のぶどう膜炎とその他の非感染性ぶどう膜炎を対象とした臨床試験で本薬の有効性が検討されており、ベーチェット病のぶどう膜炎において示された有効性がその他の非感染性ぶどう膜炎と同様であることが確認されている。

また、本邦における「ベーチェット病（眼症状のある場合）」の効能・効果取得時に評価された国内臨床試験には、ベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎が9例含まれており、この9例の眼症状の臨床評価は7段階評価で、著明改善3例、改善2例、やや改善2例及び悪化2例であり、少数例ではあるが、シクロスポリンが日本人の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のぶどう膜炎の場合と同様に治療効果を発揮することが、既存の日本人データからも示唆されている。

さらに、シクロスポリンの再審査結果の資料及び文献報告から、日本人のベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎患者に対するシクロスポリンの使用実態も確認されている。

以上より、検討会議は、既承認であるベーチェット病のぶどう膜炎におけるエビデンスも勘案した上で、日本人のベーチェット病以外の既存治療で効果不十分な中間部又は後部の非

感染性ぶどう膜炎に対する本剤投与の有効性は、医学薬学上公知と判断可能と考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外でシクロスポリンのベーチェット病及びその他の重篤な非感染性ぶどう膜炎に対する承認申請に利用された臨床試験 15 試験（初期導入用量 2.5～10mg/kg/日）において、認められた有害事象の発現頻度は、知覚過敏/錯覚感、しびれ感 50%、腎機能障害 49%、貧血 45%、多毛症 39%、胃腸障害 37%等であった。

また、本邦におけるシクロスポリンのベーチェット病（眼症状のある場合）に対する承認申請に利用された臨床試験 2 試験において、承認時までに認められた副作用及び再審査終了時までの副作用の発現頻度は 69.7%（308/442 例）で、主なものは多毛 83 件（18.8%）、腎障害 64 件（14.5%）、肝障害 44 件（10.0%）、BUN 増加 43 件（9.7%）、熱感 41 件（9.3%）等であった。本邦ではシクロスポリンのオイルベース製剤であるサンディミュン[®]は 1987 年より、マイクロエマルジョン製剤であるネオーラル[®]は 2000 年より、眼症状を伴うベーチェット病に対する適応を取得し現在まで用いられており、日本人のベーチェット病に対するシクロスポリンの安全性は十分評価されていると考えられる。

また、海外ではベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎に対し同一用量が用いられていること、また当該用量は本邦における「ベーチェット病（眼症状のある場合）」に用いられる用量と大きく異なることから、本邦におけるベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎に対する本剤投与時の安全性は、海外での承認申請に用いられた臨床試験、及び本邦でのベーチェット病（眼症状のある場合）に対するシクロスポリン使用時に得られている安全性情報から、考察可能であると考ええる。

以上のことから、検討会議は、本邦におけるベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎に対する本剤使用時の安全性プロファイルは、これまでに国内外で得られているベーチェット病（眼症状のある場合）に対する安全性プロファイルと大きく異なるものではなく、許容可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

検討会議は、上記 (1) 及び (2) の内容、並びに国内外の教科書の記載内容、国内外の臨床試験成績、公表文献、国内における使用実態等を踏まえ、既存治療で効果不十分な非感染性ぶどう膜炎に対する本剤の有用性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と考える。

【効能・効果】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

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の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る

(下線部追加)

設定の妥当性について

シクロスポリンは、ベーチェット病のぶどう膜炎に対しては既存治療の有無にかかわらず使用可能である一方で、ベーチェット病以外の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が標準治療であり、海外での承認申請に用いられた臨床試験においても基本的に既存治療で効果不十分又は副腎皮質ホルモン薬不耐容の非感染性ぶどう膜炎患者が対象とされていたことを踏まえ、効能・効果において、「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」を区別し、その他の非感染性ぶどう膜炎には、「既存治療で効果不十分」の限定を付すことが適当と判断した。また、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、ほとんどの症例が「視力低下の恐れのある活動性の中間部又は後部のぶどう膜炎」であるのに対し、その他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、前眼部のぶどう膜炎は副腎皮質ホルモン薬の点眼等による局所投与での治療が基本であり、シクロスポリンの全身投与は中間部又は後部ぶどう膜炎に対してのみ行われるべきと考えることから、「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に限る」を記載することが適当であると判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意とともに以下の記載とすることが適当と考える。

【用法・用量】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

5. 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カ月毎に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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

(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。

2) ベーチェット病、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カ月に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。

(下線部追記)

設定の妥当性について

海外での承認申請に用いられた臨床試験において、シクロスポリンの用量はベーチェット病とベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎で同一用量が用いられ、その有効性が確認さ

れていること、当該用量は本邦におけるベーチェット病（眼症状のある場合）に対する承認用量と大きく異なることから、本邦におけるベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎に対する用法・用量は、既承認のベーチェット病（眼症状のある場合）と同一とすることが適当であると判断した。なお、学会から要望のあった用法・用量は「漸減」であったが、臨床試験及び使用実態から、ベーチェット病（眼症状のある場合）の用法・用量と同様に、「減量又は増量」とすることが適当であると判断した。

また、本剤の吸収は患者により個人差があるため、承認されている他の適応疾患において、血中トラフ値の測定により高値持続を回避し、副作用の発現を防ぐことができるよう、用法又は用量に関連する使用上の注意として、1カ月に1回を目安に血中トラフ値を測定して用量調節を行うよう注意喚起を行っていること、並びに海外の添付文書の用法・用量の項にも同様の記載があることから、用法・用量に関連する使用上の注意にて、本効能・効果に対しても当該内容を注意喚起することが適当であると判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」及び「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、要望内容に対するシクロスポリンの投与は、国内外において有効性及び安全性に関する一定のエビデンスが得られている。

したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

[参考文献]

- 5-1 Murphy CC, Greiner K, Plskova J, et al (2005). Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. Arch Ophthalmol; 123, 634-41.
- 5-2 Cuchacovich M et al. (2010). Comparison of the clinical efficacy of two different

- immunosuppressive regimens in patients with chronic Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm*; 18:200-207.
- 5-3 Nussenblatt RB, Palestine AG. (1986). Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol*; 31 (3): 159-69.
- 5-4 Nussenblatt RB. (1988). The use of cyclosporine in ocular inflammatory disorders. *Transplant Proc*; 20 (3, Suppl 4): 114-21.
- 5-5 de Smet MD, Nussenblatt RB. (1993). Clinical use of cyclosporine in ocular disease. *Int Ophthalmol Clin*; 33 (4): 31-45
- 5-6 Moorthy RS et al. (1995). Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 39: 265-292.
- 5-7 Dick AD, Azim M, Forrester JV (1997). Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporin A. *Br J Ophthalmol*; 81 (12): 1107-12.
- 5-8 Hesselink DA, Baarsma GS, Kuijpers RW, et al (2004). Experience with cyclosporine in endogenous uveitis posterior. *Transplant Proc*; 36, 372S-7S.
- 5-9 Kaçmaz RO et al. (2010). Cyclosporine for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology*; 117:576-584.
- 5-10 Rao NA and Inomata H (2004). Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Yanoff M and Duker JS ed. "Ophthalmology Third Edition", Mosby Elsevier, Section 6. 854-856.
- 5-11 Rao PK and Rao NA (2006). Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Ryan SJ ed. "Retina fourth edition", Mosby Elsevier, section 6. 1827-1837.
- 5-12 毛塚剛司 (2007). 免疫抑制薬. 岡田アナベルあやめ編「眼科プラクティス 16. 眼内炎症のこれから」, 文光堂. 245-250.
- 5-13 川島秀俊 (2006). 免疫抑制薬の使い方. 水木信久編「基礎からわかるぶどう膜炎」, 金原出版. 137-140.
- 6-1 大野重昭 (2000). ネオーラルによるベーチェット治療のガイドライン 厚生省 厚生科学研究 ベーチェット病に関する調査研究班 2000
- 6-2 南谷洋策, 小宮根真弓, 桜井直樹, 他 (2009). 腎障害を伴った汎発性膿疱性乾癬, 日皮会誌 ; 119(1) : 39-47
- 6-3 藤野雄次郎, 中村昌生, 土方清乃, 他. (1987). 難治性ぶどう膜炎に対するシクロスポリン治療効果と臨床免疫学的諸検査成績について. 日眼会誌 ; 91(7):686-693.
- 6-4 岡田康志, 佐久間修, 三嶋弘, 他. (1991). 難治性ぶどう膜炎に対するシクロスポリン A の使用経験. 眼科臨床医報;85(4):1128-1135.
- 6-5 高橋義徳, 小暮美津子. (1998). 難治性ぶどう膜炎 (特に原田病に対する) シクロスポリンとタクロリム療法. 眼科臨床医報;92(8):1137-1139.
- 6-6 稲用和也, 藤野雄次郎 (2001). ぶどう膜炎の治療. 原田病の治療. 眼科; 43: 1307-1317