

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本眼科学会 )	
	<input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )	
<input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )		
優先順位	6 位 (全 14 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	シクロスポリン
	販売名	ネオーラルカプセル 50mg
	会社名	ノバルティスファーマ株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	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 (要望する用法・用量について記載する。)	5mg/kg/日 分2から開始し、その後漸減
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る」	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)	

<p>る 基 準」へ の 該 当性 (該当 するも のにチ ェック し、該 当すと 考えた 根拠に ついて 記載す る。)</p>	<p>Vogt-小柳-原田病（原田病）とサルコイドーシスは本邦において頻度の高い代表的なぶどう膜炎疾患である。原田病においては発病早期の副腎皮質ステロイド剤の全身投与により、視力が改善することが多い。しかし、ステロイドの効果十分でない症例やステロイドの副作用のため、治療を行うことができない症例が存在し、高度な視力低下に至ることがある。ステロイドに代わる治療として欧米では免疫抑制剤が投与されており、本邦においても原田病を始め非感染性ぶどう膜炎に対するその一種であるシクロスポリンの適応拡大が必要である。特にネオーラルは食事等による影響も少なく、安定した吸収が可能となっている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>X <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本邦では現在ぶどう膜炎に対する免疫抑制剤療法が承認されておらず、事実上、ステロイドに代わる治療法がない。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国   <input type="checkbox"/> 英国   X <input checked="" type="checkbox"/> 独国   X <input checked="" type="checkbox"/> 仏国   <input type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Neoral capsule 10, 25, 50, 100mg, oral solution 100mg/ml</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td><u>Uveitis (ぶどう膜炎)</u></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	Neoral capsule 10, 25, 50, 100mg, oral solution 100mg/ml	効能・効果	<u>Uveitis (ぶどう膜炎)</u>
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																										
米国	販売名 (企業名)																										
	効能・効果																										
	用法・用量																										
	備考																										
英国	販売名 (企業名)																										
	効能・効果																										
	用法・用量																										
	備考																										
独国	販売名 (企業名)	Neoral capsule 10, 25, 50, 100mg, oral solution 100mg/ml																									
	効能・効果	<u>Uveitis (ぶどう膜炎)</u>																									

		用法・用量	5-10mg/kg/日	
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	Neoral capsule 10,25,50,100mg. oral solution 10mg/ml	
		効能・効果	<u>Endogenous Uveitis（内因性ぶどう膜炎）</u>	
		用法・用量	5mg/kg/日	
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
備考				
<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕			
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
	英国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）		
		ガイドライン		

		の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	

		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

- 1) PubMedにて uveitis, cyclosporine, clinical trial で検索
- 2) 医中誌等にて ぶどう膜炎、シクロスポリンで検索

<海外における臨床試験等>

いずれもシクロスポリンの有用性の報告

- 1) 非感染性ぶどう膜炎に対する cyclosporine(CyA)の多施設長期試験①
- 2) 非感染性ぶどう膜炎に対する CyA, ステロイド、メソトレキサート(MTX)の併用療法②
- 3) 慢性ぶどう膜炎に対する CyA とケトコナゾール併用療法③
- 4) ぶどう膜炎に対する低用量 CyA の長期間の腎機能に対する影響④
- 5) ステロイドと CyA またはアザチオプリン併用による臨床効果⑤

<日本における臨床試験等>

- 1) 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⑥
- 2) 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⑦
- 3) 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

ス療法⑧

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

- 1) 原田病の総説においてシクロスポリン治療の有用性⑨
- 2) 慢性ぶどう膜炎における免疫抑制剤治療⑩
- 3) 眼炎症疾患に対する後ろ向きコホート研究⑪

(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) 「原田病に対するステロイドが無効な場合、副作用時に免疫抑制剤使用」と記載⑫
- 2) 「原田病に対するステロイドが無効な場合、副作用時に CyA を 5mg/kg/日 で投与」と記載⑬

<日本における教科書等>

- 1) 「原田病の難治例にに対して CyA を 5mg/kg/日 で投与」と記載⑭

(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>

- 1) ぶどう膜炎における CyA の治療ガイドライン(EULAR)⑮
- 2) ベーチェット病における CyA のガイドラインでは 2-5mg/kg/日 と記載⑯

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 難治性ベーチェット病におけるシクロスポリン治療のガイドラインでは 10mg/kg/日 ⑰

(5) 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（上記（1）以外）について

- 1) 難治性の原田病に対して、CyA 5mg/kg/日からの投与を記載⑱

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 1) 上記報告のように、海外では 1990 年代より、シクロスポリン (CyA) は難治性もしくはステロイドの副作用で使用できない原田病および非感染性のぶどう膜炎の治療に使用されている。ぶどう膜炎の多くが T 細胞による炎症が主体であるため、CyA 治療は非常に理にかなっている。もちろん、シクロスポリン自体も腎臓・肝臓機能障害始め重篤な副作用がある。しかし、ベーチェット病に対しては本邦でも CyA は適応となっており、使用経験がある薬剤である。従って、CyA の免疫抑制効果は難治性

ぶどう膜炎への治療薬として極めて必要である。

<要望用法・用量について>

1) ベーチェット病に対する使用経験より 5mg/kg/日から開始

<臨床的位置づけについて>

1) あくまでステロイドの全身投与が第一選択であり、CyA はステロイドに反応しない場合や副作用によりステロイドが投与出来ない場合に使用する第二の薬剤となる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1)

- ① Secchi AG et al. Open noncontrolled multicenter long-term trial with ciclosporin in endogenous non-infectious uveitis. *Ophthalmologica* 1991;202:217-224.
- ② Pascalis L et al. Combined cyclosporine-steroid-MTX treatment in endogenous non-infectious uveitis. *J Autoimmun* 1993;6:467-480.
- ③ Ramadan AM et al. Long-term follow-up of patients with chronic uveitis affecting the posterior pole treated with combination cyclosporine and ketoconazole. *Ophthalmology* 1997;104:706-711.
- ④ Bagnis CI et al. Long-term renal effects of low-dose cyclosporine in uveitis-treated patients: follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2962-2968.
- ⑤ Cuchacovich M et al. Comparison of the clinical efficacy of two different immunosuppressive regimens in patients with chronic Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18:200-207.
- ⑥ 藤野雄次郎 他. 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* 1987;91:686-693.
- ⑦ 岡田康志,他. 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* 1991;85:1128-1135.
- ⑧ 高橋義徳,他. 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* 1998;92:1137-1139.

- ⑨ Moorthy RS et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995;39:265-292.
- ⑩ Dick AD et al. Immunosuppressive therapy for chronic uveitis:optimising therapy with steroids and cyclosporine A. *Br J Ophthalmol* 1997;8:1107-1112.
- ⑪ Kaçmaz RO et al. Cyclosporine for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 2010;117:576-584.
- ⑫ Rao NA et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease. in *Ophthalmology* 3rd. P854-856. Yanoff M and Duker JS ed. Mosby Elsevier 2004.
- ⑬ Rao PK et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease. in *Retina* 4<sup>th</sup>. P1827-1837. Ryan SJ ed. Mosby Elsevier 2006.
- ⑭ 毛塚剛司. 免疫抑制剤. 眼科プラクティス 16 眼内炎症診療のこれから. p 245-250.文光堂 2007.
- ⑮ Nussenblatt RB et al. ciclosporin (Sandimmun) therapy: experience in the treatment of pars planitis and present therapeutic guidelines. *Dev Ophthalmol.* 1992;23:177-184.
- ⑯ Hatemi G et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-1662.
- ⑰ 大野重昭. 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.
- ⑱ 稲用和也,他. ぶどう膜炎の治療.原田病の治療. 眼科 2001;43:1307-1317.