

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-96
	成分名 (一般名)	シクロスポリン
	販売名	ネオーラル 10 mg, 25 mg, 50 mg カプセル, 内用液 10%
	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 (要望された効能・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 (要望された用法・用量について記載する。)	5 mg/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)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input checked="" type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 外国では、一部の国(主に欧州)でベーチェット病のぶどう膜炎以外に、非感染性ぶどう膜炎の効能・効果も取得しており、当該効能・効果取得の承認申請に利用された臨床データには多くの日本人データが含まれている(339例中、日本人症例は92例、二重盲検比較試験の実薬群では97例中、日本人症例は47例である)。したがって、日本で「ベーチェット病(眼症状のある	

	場合)」に加えて非感染性ぶどう膜炎の効能・効果を追加承認申請するには、この外国での承認申請データを利用した公知申請が可能と考える。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>非感染性ぶどう膜炎の中でも、Vogt-小柳-原田病 (原田病) 及びサルコイドーシスによるぶどう膜炎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。</p> <p>日本眼科学会の指摘のとおり、発病早期の副腎皮質ステロイド剤の全身投与により、眼内炎症は抑えられ、視力が改善することが多いが、副腎皮質ステロイドに対する忍容性が低い患者や副腎皮質ステロイドに十分反応しない患者には次なる治療選択肢がなく、高度な視力低下に至ることがあることから、「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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>本邦では、ベーチェット病のぶどう膜炎以外の非感染性ぶどう膜炎に対する免疫抑制剤療法が承認されていない。日本眼科学会の指摘のとおり、副腎皮質ステロイドに対する忍容性が低い患者や副腎皮質ステロイド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、「ア 既存の療法が国内にない」に該当する。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等 6 か国での承認内容]

欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
米国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	要望効能に対する承認なし
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	要望効能に対する承認なし
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名) (企業-2, 3)	SandimmunOptoral 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg Weichkapseln, 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (ノバルティス ファーマ社)
	効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 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ならびにすで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 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および治療 <u>重度の内因性ぶどう膜炎</u> <ul style="list-style-type: none"> <u>失明リスクを伴う症候性で非感染性の中間部ぶどう膜炎または後部ぶどう膜炎。ただし, 通常の治療には反応しない, あるいは容認できないような副作用が発現する場合だけ限定される。</u> <u>網膜が再発性で炎症性に侵襲されるベーチェット・ぶどう膜炎</u> 旧来法による全身療法では十分な治療が不可能で, 治療に対して頑固に抵抗する, 特にプラーク・タイプの乾癬 グルコルチコイドやアルキル化薬が無効またはリスクのために使用できない成人または小児における, 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且つステロイド抵抗性のネフローゼ症候群

			<p>Sandimmun Optoral は緩解導入および緩解維持のために投与することができる。また、本剤はステロイド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、このことによりコルチコステロイドの投与を中止することができる。</p> <p>6. 効果が強力な基礎療法剤（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種類含む旧来方式の治療法では不適切なことが判明している重度の活動性関節リウマチ*</p> <p>7. 旧来方式の治療法では十分な治療が不可能な、極度に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>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実施すべきである。Sandimmun Optoral 療法の実施に際しては，身体の細部に至る所見検査，血圧測定，臨床検査値などを含めて必要と考えられる監視を行うべきである。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 10 mg Weichkapseln は，小児患者（適応症 1～3，または適応症 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役立つことがある。</p> <p>Sandimmun Optoral 10 mg Weichkapseln は，患者の体重からみて必要性が高い場合には，有効成分含有量がより高いカプセル剤（Sandimmun Optoral 25 mg, - 50 mg, -100 mg 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の個数をできるだけ少なくすることに努める。</p>

			<p>Sandimmun から Sandimmun Optoral に切り替える際の補足的注意：</p> <p>適応としての臓器移植</p> <p>臓器移植患者において切り替えを行う際には、両剤の用量比を基本的に 1:1 とすれば、最低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視すべきほどまでに上昇することもある。このような理由から、切り替えの実施から 4~7 日間は最低血中濃度を測定すべきである。その結果をみて必要に応じて、用量を適度に調節する。加えて、切り替え後少なくとも最初の 2 月間は、血清クレアチニン値や血圧を監視すべきである。</p> <p>臓器移植以外の適応症</p> <p>„重度の内因性ぶどう膜炎"や„ネフローゼ症候群"などの際にも、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、一般的に最低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視すべきほどまでに上昇することもある。</p> <p>これらの適応症について規定されている血中濃度測定（下方に記載されている"用量基準"を参照のこと）を、切り替えの実施から 4~7 日後までの間に測定すべきである。その結果をみて必要に応じて、用量を適度に調節する。副作用が増強されていることがないか入念に注意すべきである。加えて、切り替え後少なくとも最初の 2 月間は、血清クレアチニン値や血圧を監視すべきである。</p> <p>„重度の関節リウマチ"の際にも、切り替え後に病状が悪化するのを防止するために、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</p>
--	--	--	--

			<p>昇するので、切り替え後最初の1週間は副作用が現れやすくなる。この点について入念に注意し、必要に応じて適度に用量の調節を行う。</p> <p>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。</p> <p>„最重度タイプの乾癬"や„治療抵抗性の重度タイプのアトピー性皮膚炎"の際には、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。</p> <p>初期用量は1日 2.5 mg/kg とし、2回に分割して投与し、その後は以下に記載の方法に従って、最低有効量となるように調節を行う。</p> <p>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、切り替え後最初の1週間は副作用が現れやすくなる。この点について入念に注意し、必要に応じて適度に用量の調節を行う。</p> <p>上記の最後の2つの適応の際には、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。</p> <p>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、医学的チェックを怠ってはならない。新規剤形の製剤を投与する際には、シクロスポリンの血中濃度を測定し、切り替え前に達成されていた血中濃度が再び確保されること</p>
--	--	--	--

			<p>が必須となる。</p> <p>遵守すべき用量基準</p> <p>1日量は常に2分割して投与する。</p> <p>a) 臓器移植</p> <p>初期用量としてシクロスポリン 10～14 mg/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チェックしながら、シクロスポリンの1日量が2～6 mg/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最低血中濃度 („trough blood level") は100～400 ng/mL とする (特異性モノクローナル抗体を利用して測定を実施)。</p> <p>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3～4 mg/kg とし、血中濃度を100 ng/mL 以下とした場合には、拒絶反応リスクの上昇することが認められている。</p> <p>副腎皮質ステロイド剤を併用させた場合には、移植後1ヵ月で1日に5 mg/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。</p> <p>1日量は2分割して投与する。</p> <p>b) 骨髄移植</p> <p>移植の前日に、シクロスポリン 12.5～15 mg/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ヵ月間 (6ヵ月間が望ましい) はシクロスポリンの1日量を12.5 mg/kg として投与を継続させた後、用量を段階的に減量し、最終的に Sandimmun Optoral の投与を終了させる。この種の一連の措置に要する期間は約1年である。</p>
--	--	--	--

			<p>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。</p> <p>1 日量は 2 分割して投与する。</p> <p>－存続している移植片対宿主病に対する治療</p> <p>最初から Sandimmun Optoral で治療を実施している場合には、シクロスポリンの 1 日量を 12.5～15 mg/kg 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の 1 日量を 2 mg/kg 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。</p> <p>a) および b) について</p> <p>一過性の胃腸障害のために、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、経口投与に替わる方法として、注射液調製用の Sandimmun 50 mg/mL Konzentrat を利用して、経口投与されていたシクロスポリンの 1 日量の 1/3 量を単回静脈内投与する。</p> <p>小児に対する Sandimmun Optoral の使用経験はわずかにしか得られていない。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。種々の研究が実施された際には、kg にしてより高用量の投与が必要であり、成人患者より耐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達成させるには、場合によっては高用量の Sandimmun Optoral を投与しなければならな</p>
--	--	--	--

			<p>いことがある。</p> <p>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）に特に留意する必要 がある。</p> <p>c) 重度の内因性ぶどう膜炎</p> <p><u>Sandimmun Optoral を投与してもよいのは免 疫抑制療法の経験豊かな医師に限定される。 その際には、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絶えずチェッ クする。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 してのみ治療を行う。頻回にわたり腎機能の 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実施するが、た とえ測定値がなお基準域内にあっても、ベー スライン値の 30%を上回ってはいはならな い。ベースライン値の 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%以上の場合には、用量を少なくとも 50%ほど減量する。</u></p> <p><u>十分な経験が得られるまでは、最初から 1日 にシクロスポリン 5～10 mg/kg を 2分割して 投与し、症候性ぶどう膜炎が消退して、視力 が改善されるまで投与を続ける。</u></p> <p><u>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 は不十分な場合には、全身副腎皮質ステロイ ド剤療法を追加実施する。その場合、1日量</u></p>
--	--	--	---

			<p><u>0.2～0.6 mg/kg のプレドニゾロン，またはそれと同等の効果が得られる用量よりなる他の副腎皮質ステロイド剤の投与を行う。</u></p> <p><u>さらに治療を続ける際には，用量を最低有効量になるまで緩徐に減量する。</u></p> <p><u>シクロスポリンの望ましい全血中濃度は 100～150 ng/mL である（特異性モノクロナール抗体を利用して測定を実施）。</u></p> <p><u>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に過ぎない。</u></p> <p>d) 最重度タイプの乾癬</p> <p>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のベースライン値を少なくとも 2 回測定する。その後最初の 3 ヶ月間は 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，シクロスポリンの 1 日量が 2.5 mg/kg 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 ヶ月に 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 ヶ月に 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，ベースライン値の 30 % 以上も上昇している場合には，用量を 25～50% ほど減量すべきである。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には，用量を少なくとも 50% 減量すべきである。用量を減量させても，1 ヶ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。</p> <p>投与開始前と投与開始最初の 3 ヶ月間は尿酸値の測定を実施すべきである。</p> <p>高値の肝酵素値とビリルビン値が許容され</p>
--	--	--	---

		<p>るのは、最高でも基準値の2倍までである。</p> <p>迅速な消退に導くには、シクロスポリンの1日量を2.5 mg/kgとし、2分割して投与する。1ヵ月が経過しても皮膚症状が改善されない場合には、シクロスポリンの1日量を1 mg/kgずつ段階的に増量し、最終的には最高5 mg/kgまで増量することができる。さらに治療を続ける際には、用量を最低有効量に調節する。</p> <p>Sandimmun Optoralの1日量は、シクロスポリンとして5 mg/kgを上回ってはならない。1日に5 mg/kgのシクロスポリンを投与する治療を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には、投与を中止する。</p> <p>病状の迅速な改善を要する患者の場合には、シクロスポリンの初期用量として1日に5 mg/kgを2分割して投与しても差し支えない。</p> <p>e) ネフローゼ症候群</p> <p>有効性（尿蛋白）と治療時の安全性（主に血清クレアチニン値）を考慮に入れて、個別的に用量を設定する。ただし、シクロスポリンの1日量として、成人では5 mg/kg、小児では6 mg/kgを上回ってはならない。</p> <p>ネフローゼ症候群の迅速な消退を目指す場合には、シクロスポリンの1日量を成人では5 mg/kg、小児では6 mg/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定される。腎機能が低下していて、且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は200 µmol/L以上、小児では140 µmol/L以上の場合には</p>
--	--	--

		<p>使用禁忌となる), シクロスポリンの1日の初期用量として 2.5 mg/kg を上回ってはならない。患者に対して, きめ細かな監視を行う。</p> <p>さらに治療を続ける際には, 用量が最低有効量になるまで緩徐に減量する。</p> <p>シクロスポリンの望ましい全血中濃度は 60 ~160 ng/mL である (特異性モノクローナル抗体を利用して測定)。この範囲の全血中濃度を維持するには, 最初の頃は毎日, 後になってからは2週間に1回の割合で測定を実施すべきである。</p> <p>Sandimmun Optoral は腎機能を損ねることがあるので, 投与開始最初の3ヵ月間は定期的に血清クレアチニン値の検査を実施すべきである(腎機能正常の場合には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)。</p> <p>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ヵ月に1回とする。血清クレアチニン値がなお基準域内であっても, ベースライン値の30%以上も上昇している場合には, 用量を25~50%ほど減量すべきである。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には, 用量を少なくとも50%減量すべきである。用量を減量させても, 1ヵ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。</p> <p>重度の肝機能障害患者の場合には, Sandimmun Optoral の初期用量を25~50%ほど低減させる。</p> <p>特にステロイド抵抗性のネフローゼ症候群で, Sandimmun Optoral の単剤投与では効果</p>
--	--	---

			<p>が不十分な場合には、Sandimmun Optoral に低用量の経口副腎皮質ステロイド剤を併用させることが望ましい。</p> <p>f) 重度の関節リウマチ</p> <p>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のベースライン値を少なくとも2回測定する。投与開始後最初の1ヵ月間は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、その後の3ヵ月間は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ヵ月に1回とする。Sandimmun Optoral の用量を増量した、非ステロイド性抗炎症剤を併用させた、非ステロイド性抗炎症剤の用量を増量したなどの場合には、血清クレアチニン値の測定を頻回にわたり実施する必要がある。血清クレアチニン値がなお基準域内にあっても、ベースライン値の30%以上も上昇している場合には、用量を25~50%ほど減量すべきである。血清クレアチニン値の上昇が50%以上の場合には、用量を少なくとも50%ほど減量する。用量を減量してから1ヵ月以内に血清クレアチニン値が低下しない場合には、Sandimmun Optoral の投与を終了させる。</p> <p>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に、少なくとも下記の時点に諸検査を実施する。</p> <p>ー血液学的プロフィール（赤血球，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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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
--	--	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> ・ 血圧測定: 投与開始前とその後の3ヵ月間は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 <p>最初の6週間は推奨量として1日にシクロスポリン 2.5 mg/kg を2分割して投与する。体重が80 kg以下の成人患者の場合, Sandimmun Optoral 100 mg Weichkapseln を利用してこの初期用量を投与することは不可能な点に注意すべきである。このような場合には, Sandimmun Optoral 10 mg Weichkapseln, Sandimmun Optoral 25 mg Weichkapseln, または Sandimmun Optoral 50 mg Weichkapseln を利用すべきである。耐容性の点から必要と考えられる場合には, 1日量を2.5 mg/kg以下に減量させることもできる。その後に満足すべき効果が発現しない場合には, 耐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1日量としてシクロスポリン 4 mg/kg を上回るようであってはならない。正当な理由が認められる場合には, 1日量を5 mg/kgまで増量させることができる。すでに以前に用量を増量してしまっている場合には, Sandimmun Optoral の効果を完全に評価することができないことがあり, 過量投与の危険性が存在する。</p> <p>維持療法を実施する際には, 用量を個別的に最低有効量に調節すべきである。</p> <p>Sandimmun Optoral は, 低用量の副腎皮質ステロイド剤や非ステロイド性抗炎症薬と併用させることができる。</p> <p>g) 重度の治療抵抗性タイプで長期間持続しているアトピー性皮膚炎</p>
--	--	--	---

			<p>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のベースライン値を少なくとも 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チェックを行う。血清クレアチニン値の上昇がベースライン値の 30%以上で、なお基準域内にある場合であっても、用量を 25～50%ほど減量すべきである。血清クレアチニン値が 50%以上も上昇した場合には、用量を少なくとも 50%ほど減量すべきである。用量の減量後 1 ヶ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。</p> <p>投与開始前と投与期間中は、尿酸値のチェックを行うべきである。</p> <p>肝酵素値ならびにビリルビン値の上昇が許容されるのは、最高でも基準値の 2 倍までである。</p> <p>症状を迅速に消退させたい場合には、1 日にシクロスポリン 2.5 mg/kg を 2 分割して投与する。2 週間が経過しても満足すべき改善効果が現れない場合には、シクロスポリンの 1 日量を 5 mg/kg まで増量することができる。</p> <p>病状が非常に重度の患者の場合、疾患を迅速にコントロールできるようにするために、初期用量を 5 mg/kg とした方が適切なこともある。満足すべき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。</p> <p>シクロスポリンの投与を 6 週間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には、投与を終了させるべきである。</p>
--	--	--	--

			<p>【用法と投与期間】</p> <p>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。</p> <p>軟カプセルは服用直前にブリスタ包装から取り出す。</p> <p>適応としての臓器移植 投与期間の制限は規定されていない。</p> <p>重度の内因性ぶどう膜炎 投与期間は3～16ヵ月間とする。</p> <p>最重度タイプの乾癬 Sandimmun Optoral の投与期間は通常、12週間である。Sandimmun Optoral の臨床対照試験が実施された際には、24週間まで投与が行われた。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 の投与期間中に現れた高血圧に対して十分な治療が行われなかった場合には、Sandimmun Optoral の投与を終了させることが望ましい。</p> <p>ネフローゼ症候群 投与を3ヵ月間続けた時点で、ネフローゼ症候群の症状に対する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> <p>重度の関節リウマチ Sandimmun Optoral の臨床試験が実施された際には、投与が12ヵ月ほど続けられ、これは十分な経験とみなすことができる。12ヵ月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。投与を3ヵ月間続けた時点で、なんら効果が認められない場合には、Sandimmun Optoral の投与を終了さ</p>
--	--	--	--

		<p>せるべきである。</p> <p>重度の治療抵抗性タイプ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、且つ重度の耐容性イベントを示すことのなかった比較的少数の選択された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、治療の監視（血清クレアチニン値、高血圧など）については上記の基準を正確に遵守し、シクロスポリンの1日の平均的用量を 2.2 mg/kg とすれば、Sandimmun Optoral を 1 年間ほどにわたり長期投与しても、有効であり、耐容性も良好なことが示された。</p>
	備考	
仏国	販売名（企業名） （企業-4）	NÉORAL® 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, capsule 100 mg/ml solution buvable（ノバルティス ファーマ社）
	効能・効果	<p>臓器および組織の移植：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓移植の初期を含め、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当初加療した患者において、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）。 <p>骨髄移植：</p> <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または治療法。 <p>微少糸球体病変あるいは原発性分節性ならびに巣状ヒアリン変性を伴う副腎皮質ホルモン依存性および副腎皮質ホルモン抵抗性ネフローゼ症候群の第二選択療法。</p> <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、 ・ コルチコイドにより誘導された寛解を維

		<p>持するため。多くの場合、副腎皮質ホルモン療法の縮小もしくは全廃が可能となる。</p> <p>通常療法（PUVA（プソラーレン紫外線 A）療法，レチノイド，メトトレキセート）が無効，不耐性あるいは禁忌の症例において，乾癬の拡大した重症型。</p> <p>通常療法（光線療法と光化学療法のいずれかの単独使用もしくは併用）が無効，不耐性あるいは禁忌の症例において，成人のアトピー性皮膚炎の重症型。</p> <p>メトトレキセ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いて，リウマチ様多発関節炎の活動性重症型。</p> <p><u>副腎皮質ホルモン療法が失敗した場合における，視覚を危うくする重篤な非感染性中間部または後部ぶどう膜炎。</u></p> <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>	
	用法・用量		<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>血中クレアチニンの定期的な検査と動脈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，全血中シクロスポリンを定量することが望ましい。もし血漿を用いるならば，血漿・赤血球分離と温度（2時間，22℃）の厳密な条件を守るべきである。</p> <p>小児において，用量は成人での用量とは違わ</p>

			<p>ない。</p> <p>ネオーラルの使用経験は、高齢者において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の際、患者の17.5%が65歳超であった。こうした患者では、投薬下で収縮期高血圧を発現するに至ることがより多く、投与3~4ヵ月あと血中クレアチニンが当初量と比して$\geq 50\%$増に、特になり易い。</p> <p>65歳超患者についてのデータは不十分である。したがって、高齢者での用量が若年患者での用量と異なると示すものは何もない。一般的に、肝・腎あるいは心機能の侵襲発生の頻度や随伴症もしくは他の併用療法を考慮に入れるため、高齢者においては普通、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>臓器および組織の移植、骨髄移植：</p> <p>初期用量：</p> <p>6~15 mg/kg/日、ただし維持量へ漸減する。</p> <p>維持量：</p> <p>2~6 mg/kg/日の間。</p> <p>可能な併用療法：</p> <p>シクロスポリンは単独投与、あるいは低用量のコルチコステロイド、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定量に応じて、また有効性 / 耐性 比に応じて。シクロスポリンは、これが最初に用いる免疫抑制剤である場合、骨髄移植または臓器移植の（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って有効量の計算が迅速に行える。</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最小濃度値は，全血中で100～300 ng/ml 間の値域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）。この値域は，骨髄移植の種類や処方期間に応じて変わる。</p> <p>副腎皮質ホルモン依存性および副腎皮質ホルモン抵抗性ネフローゼ症候群：</p> <p>初期用量：</p> <p>5 mg/kg/day, 既存の腎機能不全の症例では 2.5 mg/kg/day.</p> <p>最大量：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 成人において：5 mg/kg/日 • 小児において：6 mg/kg/日 <p>可能な併用療法：</p> <p>単独投与したシクロスポリンの有効性が不十分な場合，シクロスポリン・少量のコルチコステロイド併用を考慮することができ，副腎皮質ホルモン抵抗性患者にあってはこれが望ましい。</p> <p>投与量の調節（維持療法）：</p> <p>上記の用量は，最小有効量を探すように，有効性（血中蛋白）および腎耐性（血中クレアチニン）に応じて，個人に合わせ調節する。3 ヶ月後でも無効な場合，投与中止。</p> <p>拡大した重症の乾癬：</p> <p>初期用量：</p> <p>2.5 mg/kg/日：乾癬の重症度が迅速な効果が必要とする場合，5 mg/kg/日の初期用量が妥当である。</p> <p>最大量：</p> <p>5 mg/kg/日</p> <p>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）：</p> <p>最小有効量を探すように，有効性 / 耐性比に応じて。5 mg/kg/日で 6 週間後，無効</p>
--	--	--	---

			<p>な場合、投与中止。</p> <p>成人の重症のアトピー性皮膚炎：</p> <p><u>初期用量：</u> 2.5 mg/kg/日：最重症型については 5 mg/kg/日</p> <p><u>維持量：</u> 2.5～5 mg/kg/日</p> <p><u>最大量：</u> 5 mg/kg/日</p> <p><u>可能な併用療法：</u> 局所療法</p> <p><u>投与量の調節（維持療法）：</u> 有効性 / 耐性 比に応じて。5 mg/kg/日で 2 週間投与後、無応答である場合、中断。</p> <p>活動性の重症リウマチ様多発関節炎：</p> <p><u>初期用量：</u> 2.5 mg/kg/日</p> <p><u>最大量：</u> 5 mg/kg/日。有効性を全面的に発揮するには、12 週の投与期間が必要なこともある。</p> <p><u>可能な併用療法：</u> 少量のコルチコステロイドおよび非ステロイド性消炎剤のいずれか一方もしくは双方との併用。</p> <p><u>投与量の調節（維持療法）：</u> 最小有効量を探すように、有効性 / 耐性比に応じて。</p> <p><u>重篤な非感染性ぶどう膜炎：</u></p> <p><u>初期用量：</u> 5 mg/kg/日</p> <p><u>可能な併用療法：</u> 少量のコルチコステロイドとの併用。</p> <p><u>投与量の調節（維持療法）：</u> <u>炎症現象の寛解および視力の改善まで、耐性を考慮に入れつつ、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：</p> <p>6 mg/kg/日</p> <p>可能な併用療法：</p> <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，ステロイドとの併用が可能。 ・ 極めて重篤な形成不全（< 200/mm³）において，ステロイドおよび，時には，抗リンパ球血清のいずれか一方もしくは双方との併用が可能。 <p>投与量の調節（維持療法）：</p> <p>初期用量は，その後，全血中シクロスポリン 150 ng/ml に相当する残留量を維持するよう調節する。</p> <p>投与 3 ヶ月後，血液学的応答がない，最低でも部分的な応答がない場合，シクロスポリン投与は中止すること。</p> <p>3 月の末に血液学的応答があった場合，第 6 月まで同じ用量で投与を継続し，その後，用量を漸次減らす。</p> <p>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。</p> <p>サンディミュン経口剤型からネオーラルへの切り換え：</p> <p>ことごとく切り換えるようなことはしない。切り換えは，サンディミュンの増量にもかかわらず，サンディミュンの吸収不良によって求める血漿中濃度には達せない患者へ限定しなければならない。</p> <p>切り換えは，慎重に行うこと。</p> <p>適応全般について，入手可能なデータが示すに，サンディミュン経口剤型からネオーラルへ切り換えた後，全血中シクロスポリンの最小濃度が過半数の例で同程度である。</p> <p>切り換え後，大多数の患者において，より高い濃度ピーク（Cmax）と薬剤への曝露（濃</p>
--	--	--	--

			<p>度曲線下面積（AUC）が観察されることがあるにもかかわらず、臨床状態に変化を認めるようなことはない。若干%の患者では、こうした観察が、より際立っていて、臨床面への影響があり得る。用量を減じると元に戻る可逆的な、一過性副作用（頭痛、歯肉肥厚、血中クレアチニンおよび動脈圧の上昇）が切り換え後に発現することもある。事実、サンディミュン処方中シクロスポリンが吸収不良の患者（特に胆汁やコレステラーゼ分泌障害、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、ネオーラル処方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、サンディミュンからネオーラルへの同じ用量での切り換えの際、薬剤への曝露の顕著な増大が観察される：そうした時、ネオーラル用量は、血中残留濃度およびモニタリングのパラメータ（動脈圧、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。</p> <p>サンディミュン投与下でシクロスポリン吸収不良の場合、ネオーラル下では吸収が改善される。</p> <p>ネオーラル下では、吸収の変動はサンディミュン下よりも少なく、シクロスポリン残留濃度と曝露（濃度曲線下面積で示される）との相関関係は、より大きい。</p> <p>切り換えスキームに関するガイドラインは、次のとおり：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 『臓器・組織移植』適応においては、ネオーラル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残留濃度およ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…）は、切り換え後4～7日以内に測定すること。血中シクロスポリン残留濃度、血中クレアチニンおよび動脈圧は、ネオーラルへの切り換えに続く3ヵ月の間、より頻回に
--	--	--	--

			<p>検査する。</p> <p>血中シクロスポリン最小濃度が治療濃度閾（濃度域の上限）を超えた場合、あるいは臨床およ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…）が悪化したならば、その結果、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』適応においては、二通りの切り換えスキームが可能である： <ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性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）、同じ用量での切り換えと、必要ならば、それに続く投与量の調節が望ましい。 ・ シクロスポリンへの曝露の一時的な低下のリスクが許容できる場合（例えば、乾癬およびリウマチ様多発関節炎）、最も低用量（2.5～3 mg/kg/日）へ切り換えるよう勧める。その後、最小有効量に達するには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>血中クレアチニンおよび動脈圧は、ネオーラルへの切り換えに続く3ヵ月の間、より狭い間隔で検査する。臨床およ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…）が悪化したならば、その結果、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）そのままでも或いは嚙んでも、飲み込むことができる。</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）の中で、冷たい飲物</p>
--	--	--	--

		(ココア, 牛乳, コーラ, 炭酸ガス入りの或いは炭酸ガス入りではない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。ピペットは使用後, 清潔なティッシュ・ペーパーで念入りに拭い, ケースに戻す。ピペットを濯いではならない。 患者間で個人差の非常に大きなシクロスポリン薬物動態との干渉を考慮に入れると, グレープフルーツ・ジュースの使用は厳禁。
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	要望効能に対する承認なし
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	要望効能に対する承認なし
	用法・用量	
	備考	

<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (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。)</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		
	<p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>		
	<p>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)</p>		
	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>

日本で「ベーチェット病（眼症状のある場合）」に加えて非感染性ぶどう膜炎の効能・効果を追加承認申請するには、外国での承認申請データを利用した公知申請が可能と考えることから、外国の承認申請に利用した試験を以下に示した。

外国におけるサンディミュン（一般名：シクロスポリン）の非感染性ぶどう膜炎の承認申請時に使用した臨床試験は以下の15試験である。

なお、Study 7及びStudy 13は、日本でサンディミュンの「ベーチェット病（眼症状のある場合）」の適応追加時の承認申請資料として使用した日本人を対象とした臨床試験である。Study 7には、ベーチェット病以外のぶどう膜炎患者（Vogt-小柳-原田病：6例、特発性の非感染性ぶどう膜炎：3例）が含まれている。

ネオーラルは、サンディミュンの有効成分であるシクロスポリンの吸収を改善した経口製剤として開発され、臨床的にはサンディミュンと同様に使用できることが確認されてい

る。

<海外における臨床試験等>

1) Uncontrolled Studies

Study 1: The Turkish Pilot Study in Behcet's Disease with Ocular Involvement
Study 2: The French Pilot Study in Uveitis
Study 3: The French Study in Birdshot Chorioretinopathy

Study 4: The Danish Pilot Study in Uveitis

Study 5: The British Two-centre Pilot Study in Uveitis

Study 6: The American Long-term Study in Uveitis

Study 8: The Israeli Study in Refractory Uveitis

Study 9: The Saudi Arabian Low-dose Study in Behcet's Disease with Ocular involvement

Study 10: The Italian Multicentre Low-dose Study in Uveitis

Study 11: The Egyptian Low-dose in Behcet's Disease with ocular involvement

2) Controlled Studies

Study 12: The American Controlled Study in Uveitis vs. Prednisolone

Study 14: The Israeli Controlled Study in Behcet's Disease with Ocular Involvement vs. Conventional Treatment (Prednisone, Chlorambucil)

Study 15: The Dutch Controlled Multicentre Study in Uveitis vs. Placebo

<日本における臨床試験等>

1) Uncontrolled Study

Study 7: The Japanese Multicentre Pilot Study in Behcet's Disease with Ocular Involvement

2) Controlled Study

Study 13: The Japanese Controlled Multicentre Study in Behcet's Disease vs. Colchicine

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

日本眼科学会より提出された以下の報告について概略を補足した。

- 1) Moorthy RS et al. (1995). Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 39: 265-292. (要望-9)

Moorthy RS らは、*Survey of Ophthalmology* に Vogt-小柳-原田病の病態及び治療に関する総説を發表している。その VIII. Therapy の章の B. Cytotoxic/ Immunosuppressive agents の 2. Cytostatic Agents の a. Cyclosporine には、Vogt-小柳-原田病をシクロスポリンで治療したいくつかの報告の結果を紹介し、コルチコステロイドに治療抵抗性の患者、コルチコステロイドに対する忍容性に問題がある、若しくはコルチコステロイドで生命に影響する有害事象の発現の恐れのある患者では、シクロスポリンによる治療が有用であること、さら

に、シクロスポリンは 5 mg/kg/日以下の用量で用い、腎機能障害、肝機能障害、中枢神経症状及び血圧上昇などの副作用に配慮しながら使用することが推奨されるとまとめられている。

2) Dick AD et al. (1997). Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporine A. Br J Ophthalmol 8: 1107-1112. (要望-10)

Dick AD らは、慢性の非感染性ぶどう膜炎の治療について、本報告書の随所でシクロスポリンに触れており、Therapeutic options for treatment of endogenous posterior uveitis にはシクロスポリンによる非感染性ぶどう膜炎治療の有用性が示されている。さらに、シクロスポリンによる非感染性ぶどう膜炎の治療について、本報告の treatment guidelines の(2) Long term control is achieved with low dose CsA therapy as primary therapy, with or without combined low dose steroid therapy. で、シクロスポリンは 5 mg/kg/日から開始し、炎症が鎮静化した後は 2-3 mg/kg/日まで数週間かけて減量することを推奨している。

また、シクロスポリン投与に伴う副作用を最小化する上で注意すべき点が、本報告の Monitoring therapy: endeavouring to secure a successful outcome の Minimising side effect Cyclosporin A に紹介されている。

(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>

日本眼科学会より提出された以下の報告について概略を補足した。

1) 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. (要望-12)

「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、コルチコステロイドで十分治療できない場合、又はコルチコステロイドに対する忍容性が低い患者には、シクロスポリンなど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、コルチコステロイドと免疫抑制剤を併用して用いることが紹介されている。

Treatment

Vogt-Koyanagi-Harada disease is treated effectively by the systemic administration of corticosteroids, and, in most cases, the prognosis for visual recovery is favorable. Inadequate treatment, however, can result in recurrent, long-standing uveitis, which may ultimately become intractable.

In the early phase, high dose of corticosteroids should be given intravenously or orally. Predonison 1.5-2 mg/kg is given orally for several weeks, with gradual tapering of the dose once an angiogram reveals the disappearance of dye leakage through the RPE. Topical corticosteroids and cycloplegics are administered until the cells in the anterior chamber disappear.

When the intraocular inflammation cannot be controlled with systemic corticosteroids, or when a patient cannot tolerate the side effects of corticosteroids, cytotoxic and/or immunosuppressive agents may be used; the latter include azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, and ciclosporin. The patients who present with chronic phase or chronic recurrent disease often require the concurrent use of cytotoxic agents and corticosteroids to suppress the inflammation.

2) Rao PK and Rao NA (2006). Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Ryan SJ ed. "Retina fourth edition", Mosby Elsevier, section 6. 1827-1837. (要望-13)

「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、コルチコステロイド治療抵抗性の眼内炎症や、長期間のコルチコステロイド治療に対する忍容性が低い患者にはシクロスポリン 5 mg/kg/日の投与が一般的に推奨されることが示されている。

Treatment

Early and aggressive use of systemic corticosteroids followed by slow tapering over 3 to 6 months is the treatment of choice to suppress the intraocular inflammation and to prevent the development of complication related to the ocular inflammation. Such treatment may prevent progression of the disease to the chronic recurrent stage and may also reduce the incidence and/or severity of extraocular manifestation, including the development of sunset-glow fundus. If the ocular inflammation relapses after tapering of systemic corticosteroids, the relapse may reflect a too-rapid tapering of the corticosteroids. Such recurrences become increasingly steroid-resistant, and cytotoxic/immunosuppressive agents are usually required to control the inflammation. Patients with inflammatory cell infiltration in the anterior chamber require topical corticosteroids and cycloplegics to reduce ciliary spasm and prevent posterior synechiae formation.

High-dose oral corticosteroids, 80 to 100 mg per day of prednisone or 200 mg of intravenous methylprednisolone for 3 days, followed by oral administration of high-dose corticosteroids with a slow taper, are the mainstay of therapy for VKH disease.

The use of intravenous corticosteroids, up to 1 g/day for 3 days, followed by a slow taper has been recommended by some. However, Sasamoto et al. found a similar beneficial effect of decreased intraocular inflammation with either 1 g or 200 mg/day of intravenous corticosteroids. Patients treated with 80 to 100 mg of oral corticosteroids also respond well to the treatment. Similar to patients who receive those intravenous corticosteroid treatments, patients managed initially with the high-dose oral corticosteroids require gradual tapering of the corticosteroids over 6 months to prevent recurrences. Of course, as is always the case when corticosteroids are prescribed, careful attention to possible risks and side-effects is warranted.

Although the initial episode of uveitis can be managed successfully in the majority of cases with intravenous and/or oral corticosteroids, recurrences do not respond as well to systemic corticosteroid treatment. Such patients may show some initial response to sub-Tenon's

injections of triamcinolone, but they usually require immunosuppressive or cytotoxic agents, such as ciclosporin, azathioprine, cyclophosphamide, chlorambucil, mycophenolate mofetil (Cell Cept), and FK506. Ciclosporin 5 mg/kg per day is generally preferred when the intraocular inflammation is corticosteroid-resistant or when the patient experiences intolerable side-effects from the long-term use of corticosteroids. Administration of the immunosuppressive and cytotoxic agents requires a careful pretreatment evaluation and careful subsequent evaluation during the follow-up examinations for any side-effects associated with the therapy. Various immunosuppressive and cytotoxic agents used in the treatment of VKH are summarized in Table 107-2.

Table 107-2 Immunosuppressive/cytotoxic agents used in the treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease

1. Corticosteroids

- (a) Oral prednisone 100 to 200 mg initially, followed by gradual taper over 3 to 6 months
- (b) Pulse dose of methylprednisolone 1 g/day for 3 days, followed by gradually tapering of oral prednisone over 3 to 6 months
- (c) Intravenous methylprednisolone 100 to 200 mg/day for 3 days followed by gradual tapering of oral prednisone over 3 to 6 months

2. Immunosuppressive agents

- (a) Cyclosporin 5 mg/kg per day
- (b) FK506 0.1 to 0.15 mg/kg per day

3. Cytotoxic agents

- (a) Azathioprine 1 to 2.5 mg/kg per day
- (b) Mycophenolate mofetil 1 to 3 g/day
- (c) Cyclophosphamide 1 to 2 mg/kg per day
- (d) Chlorambucil 0.1 mg/kg per day; dose adjusted every 3 weeks to a maximum of 18 mg/day

<日本における教科書等>

日本眼科学会より提出された以下の報告について概略を補足した。

1) 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. (要望-14)

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.シクロスポリンに以下のとおり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 Behcet 病のぶどう膜炎に対する治療を中心に、その開発の経緯を交えて記載されている。

III. T細胞抑制薬

1. シクロスポリン

今までいくつかの免疫抑制薬を述べてきたが、眼科領域、特にぶどう膜炎で免疫抑制薬をよく使用するようになったのは、シクロスポリン ciclosporin からである。活動性の眼病変

のある Behcet 病に対して、1987 年に当時の厚生省の認可を得て以来、諸外国で用いられた種々の免疫抑制薬はあまり使用されることはなく、シクロスポリン（サンディミュン）が投与されてきた。また、2000 年にはより効果的と考えられているシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤であるネオーラルが認可された。他にメトトレキサートやアザチオプリン（イムラン、アザニン）、シクロホスファミド（エンドキサン）も用いられることがあるが、その使用頻度は保険の適応となるシクロスポリンに比べたらわずかである。わが国のぶどう膜炎疾患で免疫抑制薬を用いざるを得なくなるのは、Behcet 病と、頻度は少ないが遷延型原田病の難治例に対してである。

1987 年から用いられてきたシクロスポリン（サンディミュン）は、上述したようにマイクロエマルジョン製剤（ネオーラル）への切り替えが進んできている。その理由として、ネオーラルの方がサンディミュンに比べて血液中の薬物動態パラメーターのばらつきが少なく、食事や胆汁分泌に影響されにくく安定した吸収ができる。

他にも 10 mg, 25 mg, 50 mg と細かな用量調製ができるというメリットもある。シクロスポリン治療は、副作用の観点から 5 mg/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 50~200 ng/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 0.5 mg/kg/日を 1~2 ヶ月かけて減量するようにし、最終的に 2.5~3.0 mg/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 50 ng/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 ヶ月間まったく眼炎症発作がないか、3 ヶ月間にわたり全く眼炎症発作がなく、かつその前の 6 ヶ月間に経度の眼発作が 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方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 5 mg/kg/日だが、前述したように維持量として 2.5~3 mg/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 5 mg/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 5 mg/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 週間ほど様子をみてから、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 (creatine 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 165 mmHg 以上、拡張期 95 mmHg 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 ヶ月に 1 回、その後は 1~2 ヶ月に 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 (表 1)。

表 1 シクロスポリン (ネオーラル) 投与方法及びチェック項目

<投与量及び用法>

初期には 5 mg/kg/日の投与を 2 回/日で行う。継続期において増量する場合、初期投与量でも臨床効果が十分に得られず、またシクロスポリンのトラフレベルが基準値 (150 ng/ml 以内) より低い場合に、1~2 mg/kg/日を 1~2 ヶ月ごとに施行する。

減量する場合、以下のいずれかを満たす場合である。

- 1) 臨床効果が十分に得られた場合
- 2) シクロスポリンのトラフレベルが高い場合
- 3) 副作用が発現した場合
- 4) 副作用の出現の恐れがある場合

急激な減量は、重篤な眼内炎症の再発をきたすことがある。再発した場合は、ステロイド薬の局所療法による対症療法を行う。

<推奨すべきチェック項目>

眼科的一般検査：視力、眼圧、眼底検査

- ・このとき眼炎症の有無などの臨床経過を追うことが望ましい。

全身検査項目

- ・血圧：165/95 mmHg 以上が続くなら、シクロスポリンの 30～50%減量若しくは中止を検討し、対症療法を開始する。
- ・血中シクロスポリン濃度（トラフレベル）：50～200 ng/ml を超えないようにする。開始初期は 200 ng/ml を超えないようにするが、投与期間が長くなる場合 100 ng/ml を超えないように調整する。測定は、投与開始はじめは 2 週間ごと、投与後 1 ヶ月以降は 1 ヶ月ごとに行う。投薬を増減した場合、その直後に測定する。
- ・腎機能検査（血中クレアチニン、BUN、血中 β_2 -マクログロブリン）：トラフレベルが 150 ng/ml を超えると腎機能障害を起しやすくなるので、より期間を短くして測定する。できればこの値以下のトラフレベルが望ましい。
- ・肝機能検査（GOT、GPT、 γ -GTP）の施行が望ましい。

日本眼科学会から提出された資料とは別に、以下の教科書を追加する。

2) 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, 2006, 137-140. (企業-1)

「基礎からわかるぶどう膜炎」の総論 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 5 mg/kg/日で副腎皮質ステロイド薬と併用又は切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	0.5～1.0 mg/日
	第 2 選択：シクロスポリン	内服	5 mg/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 50～200 ng/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 または ＋アザチオプリン または	内服	10 mg/日～ 50～100 mg/日

	+シクロfosファミド		50～100 mg/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（1,000 mg/日を3日）を急性期に
	副腎皮質ステロイド薬	内服	30～60 mg/日を，パルスの後，または再発・再燃の時
	<u>+シクロスポリン</u>	<u>内服</u>	<u>5 mg/kg/日で副腎皮質ステロイド薬と併用または切替</u>
サルコイドーシス	副腎皮質ステロイド薬	内服	30～60 mg/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	7.5～12.5 mg/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>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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

弊社の副作用報告に関するデータベース（サンディミュン承認時～2011年12月2日に入手した副作用報告）を用いて，シクロスポリン（サンディミュン又はネオーラル）のぶどう膜炎（ベーチェット病を除く）に対する臨床使用実態を調査したところ，6例（文献報告1報及び自発報告4報（社内資料））で使用されていることが確認された。

Table 1 国内症例報告に基づくシクロスポリンのぶどう膜炎に対する使用実態（ベーチェット病を除く）に対する使用実態

シクロスポリン投与例 (6例)		
原疾患	原田病	2
	膿疱性乾癬	2
	ぶどう膜炎	2

1) 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（企業-5）

なお，上記以外の報告として，日本眼科学会からの要望書に記載された文献報告のうち本邦での臨床使用実態に関する報告について，以下に補足する。

シクロスポリン（サンディミュン又はネオーラル）は，既存治療で効果不十分や難治性ぶどう膜炎（ベーチェット病を除く）患者11例に使用されていた。

Table 2 日本眼科学会からの要望書に基づくシクロスポリンのぶどう膜炎（ベーチェット病を除く）に対する使用実態

シクロスポリン投与例 (11例)		
原疾患	原田病	9
	サルコイドーシス	1
	原因不明のぶどう膜炎	1

- 2) 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. (要望-6)
- 3) 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. (要望-7)
- 4) 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. (要望-8)
- 5) 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. (要望-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>

シクロスポリンはフランス及びドイツを含む外国（主に欧州）で、ベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎に対する使用が承認されており、教科書でも、コルチコステロイドに治療抵抗性、若しくはコルチコステロイドに対する忍容性に問題がある非感染性ぶどう膜炎には免疫抑制薬であるシクロスポリンの使用が推奨されている。

フランス及びドイツなど外国での承認効能・効果は、今回、日本眼科学会からいただいた要望の効能・効果を網羅していると考えられ、また、シクロスポリンでの治療対象を的確に表現していると考えられる。したがって、本邦での効能・効果は、NovartisのSandimmun及びNeoralのCompany Core Data Sheet 2010 (CDS)の効能・効果を参考に「視力低下の恐れのある活動性の中間部及び後部の非感染性ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分又は副作用等により十分な治療が行えない場合)」とするのが妥当と考える。

<要望用法・用量について>

フランスの初期用量は5 mg/kg/日、ドイツの初期用量は5～10 mg/kg/日である。上述の教科書やCDSでもシクロスポリン5 mg/kg/日からの投与開始を推奨している。

また、ドイツの添付文書やCDSでは、ベーチェットのぶどう膜炎とベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎の承認用法・用量は同じである。フランスではベーチェット病のぶどう膜炎と分けることなく「重篤な非感染性ぶどう膜炎」の効能・効果で承認されており、当然、その承認用法・用量はベーチェット病のぶどう膜炎とベーチェット病以外の非感染性ぶどう膜炎で区別されていない。

従って、本邦での用法・用量は、既に日本で承認されている「ベーチェット病（眼症状のある場合）」の用法・用量に合わせ、「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。」とするのが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

非感染性ぶどう膜炎の急性期には、作用が早く強力な副腎皮質ステロイドが用いられる。中間部及び後部に及ぶ非感染性ぶどう膜炎では点眼、眼周囲組織への局所投与では十分な効果が得られないことが多く、副腎皮質ステロイドの全身投与が必要となる。しかし、全身性の副腎皮質ステロイドを高用量で長期間使用すると、高血糖、体重増加、骨粗鬆症などの副作用が問題となることから、投与量の漸減が必要となるが、漸減の途中で炎症が再燃・再発し投与量を増量せざるを得ない場合も多い。また、副腎皮質ステロイドに対する忍容性が低い患者や副腎皮質ステロイドに十分反応しないぶどう膜炎では、副腎皮質ステロイド以外の治療選択肢が必要となる。

日本眼科学会の指摘のとおり、国内外問わずこのような患者には副腎皮質ステロイドに加えて免疫抑制薬を投与することが推奨されている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

日本でベーチェット病以外のぶどう膜炎を対象とした臨床試験は必要ないと考える。

- 日本において、既に中間部及び後部の非感染性ぶどう膜炎のひとつであるベーチェット病のぶどう膜炎の効能・効果を取得しており、その用法・用量は外国でのベーチェット病のぶどう膜炎を含む非感染性ぶどう膜炎での用法・用量とほぼ同様である。
- 外国では、ベーチェット病のぶどう膜炎を含む非感染性ぶどう膜炎を効能・効果として取得しており、その承認の根拠となる臨床試験成績として、日本で実施したベーチェット病のぶどう膜炎を対象とした臨床試験成績が利用されている。

これらのことから、外国でベーチェット病を含む非感染性ぶどう膜炎の承認申請の根拠となった臨床試験成績を利用して、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する用法・用量の設定は可能と考える。さらに、国内外の使用実態から、ネオーラルのベーチェット病のぶどう膜炎を含む非感染性ぶどう膜炎に対する有効性は公知であり、外国で中間部及び後部の非感染性ぶどう膜炎の承認申請の根拠となった臨床試験成績に関する資料は、日本において当該効能・効果の承認の可否を判断する資料となり得ると考える。以上より、本件は外国での承認申請資料を利用した公知申請の対象として扱うことが可能と考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

企業から提出する文献等

企業-1) 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.

企業-2) ドイツ添付文書 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg カプセル, (2011年6月)

企業-3) ドイツ添付文書 100 mg/ml 内用液 (2011年6月)

企業-4) フランス添付文書 (2011年6月)

企業-5) 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

企業見解にて補足説明した要望書記載文献

要望-6) 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.

要望-7) 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.

要望-8) 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スム療法. 眼科臨床医報;92(8):1137-1139.

要望-9) Moorthy RS et al. (1995). Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Surv Ophthalmol 39: 265-292.

要望-10) Dick AD et al. (1997). Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporine A. Br J Ophthalmol 8: 1107-1112.

要望-12) 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.

要望-13) Rao PK and Rao NA (2006). Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Ryan SJ ed. "Retina fourth edition", Mosby Elsevier, section 6. 1827-1837.

要望-14) 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.

要望-18) 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.