

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; 日本呼吸器学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	2 位 (全 6 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
	会社名	ノバルテイス・ファーマ
	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。)	IPF と IPF 以外の線維化型間質性肺炎、膠原病に伴う間質性肺炎に対する線維化の進行抑制
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1 日 2 回, 50-200 m g /日 トラフレベルを 100-150ng/ml)となるように連日服用する。
	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基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input 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	

<p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>間質性肺炎は病状の進行に伴い、重篤な呼吸不全をきたし、生命を脅かす。また従来使用されてきたステロイドが長期投与となる場合が多く、副作用が問題となる。シクロスポリン併用によりステロイドを減量することができ、副作用を軽減できる。また国内でのシクロホスファミドとの比較試験において、副作用は少なく同等の年間FVCの低下抑制効果が確認され、有用な薬剤と考えられる。</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>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>欧米のガイドラインにおいて、ステロイドと併用でシクロホスファミドの投与が推奨されているが、国内でのシクロホスファミドとの比較試験において、副作用は少なく同等の年間FVCの低下抑制効果が確認された。</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</p> <p>(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 <input type="checkbox"/> 独国 <input 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>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>		
	<p>効能・効果</p>		
	<p>用法・用量</p>		
	<p>備考</p>		
<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>		
	<p>効能・効果</p>		
	<p>用法・用量</p>		
	<p>備考</p>		

	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		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</u> <u>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)

<海外における臨床試験等>

1) なし

<日本における臨床試験等>

1) 厚生労働科学研究「特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリン+ステロイド療法ならびに N アセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究」班

IPF に対するシクロスポリン+ステロイドと、シクロホスファミド+ステロイドの 2 群間比較試験

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

1)

(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) なし

<日本における教科書等>

1) 線維化型間質性肺炎は予後不良例も存在し、ステロイド+免疫抑制剤による治療が推奨されている。

(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) アメリカ胸部疾患学会/ヨーロッパ胸部疾患学会 (ATS/ERS) のガイドライン。シクロスポリン A は IPF の治療薬としてほとんど用いられていない。ある程度効果があったとの報告もあるが、寛解を維持することは困難。」

<日本におけるガイドライン等>

特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編, 南江堂, 改訂第2版 東京, 2011. IPF はステロイド単独での治療反応性に乏しいため、早期から免疫抑制剤の併用が勧められている。欧米ではシクロホスファミドとアザチオプリンが使用されることが多いが、我が国ではシクロスポリン使用が試みられている。シクロホスファミドやアザチオプリンに比べ骨髄抑制などの副作用が少なく、我が国では頻用されている。

一方で fibrotic NSIP はステロイドの初期治療効果は良好であっても、経過中にしばしば再増悪を繰り返し予後不良例が存在する。Fibrotic NSIP に対する免疫抑制剤の報告は少ないが、我が国ではシクロスポリンの併用が有効との報告がある。また対照試験ではないものの、fibrotic NSIP に対してステロイドとシクロホスファミドの有効性が明らかにされている。

(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)

(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) IPF, fibrotic NSIP は慢性進行性で予後不良な病態であり、その進行抑制にステロイド単独での効果は限られている。また副作用でステロイドの減量を強えられることも少なくない。シクロスポリンはシクロホスファミドとほぼ同等の効果が証明され、骨髄抑制などの副作用も少ないことから使用しやすく、有用と考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 1日2回, 50-200mg/日 連日服用する。血中濃度を測定しながらトラフレベル 100-150ng/mL を目標に調整する。

<臨床的位置づけについて>

1) IPF, fibrotic NSIP に対してステロイドと併用で効果を発揮する。IPF については、ピルフェニドンなどの治療不応例に対して用いられることが多い。

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)

1) 参考文献一覧

- 1) 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患 診断・治療ガイドライン作成委員会編, 南江堂, 改訂第2版 東京, 2011.
- 2) Ganesh Raghunath, et al. 「 An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management」 Am J Respir Crit Care Med : 183. 788-824, 2011
- 3) 宮崎泰成、稲瀬直彦ら 特発性肺線維症に対するシクロスポリン併用ステロイド療法に関する前向き多施設共同治療研究 第51回日本呼吸器学会学術講演会 日本呼吸会誌 49: 143, 2011.
- 4) Miyazaki Y, Azuma A et al: Randomized, double-blind, multi-centered controlled trial of cyclosporine A vs. Cyclophosphamide with corticosteroid in patients with idiopathic pulmonary fibrosis ATS 2011. Abstract p286