

審査報告書

平成 29 年 7 月 20 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ネオーラル内用液 10%、同 10 mg カプセル、同 25 mg カプセル、同 50 mg カプセル
[一般名] シクロスポリン
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 11 月 30 日
[剤形・含量] 1 瓶 (50 mL) 中にシクロスポリンを 5.0 g 含有する内用液剤
1 カプセル中にシクロスポリンを 10 mg、25 mg 又は 50 mg 含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 迅速審査 (平成 28 年 12 月 5 日付け薬生審査発第 1205 号)
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の非重症の再生不良性貧血に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. ベーチェット病 (眼症状のある場合)、及びその他の非感染性ぶどう膜炎 (既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る)
4. 尋常性乾癬 (皮疹が全身の 30% 以上に及ぶものあるいは難治性の場合)、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
5. 再生不良性貧血、赤芽球瘍
6. ネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合)
7. 全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)
8. アトピー性皮膚炎 (既存治療で十分な効果が得られない患者)

[用法及び用量]

1. 腎移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2 mg/kg ずつ減量する。維持量は1日量4～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
2. 肝移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
3. 心移植、肺移植、膵移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
4. 小腸移植の場合
通常、シクロスポリンとして1日量14～16 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。
5. 骨髄移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6カ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。
6. ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合
通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/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1～2 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。
7. 乾癬の場合
通常、1日量5 mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1カ月毎に1日1 mg/kg ずつ減量し、維持量は1日量3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
8. 再生不良性貧血の場合
通常、シクロスポリンとして1日量6 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。
9. ネフローゼ症候群の場合
通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
 - (1) 頻回再発型の症例
成人には1日量1.5 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5 mg/kgを投与する。
 - (2) ステロイドに抵抗性を示す症例
成人には1日量3 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5 mg/kgを投与する。
10. 全身型重症筋無力症の場合
通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

11. アトピー性皮膚炎の場合

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5 mg/kgを超えないこと。

審査報告(1)

平成29年6月16日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ネオーラル内用液 10%、同 10 mg カプセル、同 25 mg カプセル、同 50 mg カプセル

[一般名] シクロスポリン

[申請者] ノバルティスファーマ株式会社

[申請年月日] 平成28年11月30日

[剤形・含量] 1瓶(50 mL)中にシクロスポリンを5.0 g含有する内用液剤

1カプセル中にシクロスポリンを10 mg、25 mg又は50 mg含有するカプセル剤

[申請時の効能又は効果]

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. ベーチェット病(眼症状のある場合)、及びその他の非感染性ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る)
4. 尋常性乾癬(皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合)、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
5. 再生不良性貧血(重症)、赤芽球癆
6. ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合)
7. 全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)
8. アトピー性皮膚炎(既存治療で十分な効果が得られない患者)

(取消し線部削除)

[申請時の用法及び用量]

1. 腎移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9~12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2 mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4~6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

2. 肝移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14~16 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5~10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

3. 心移植、肺移植、膵移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10~15 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2~6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

4. 小腸移植の場合

通常、シクロスポリンとして1日量14~16 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5~10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

5. 骨髄移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6~12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3~6カ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

6. ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/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1~2 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。

7. 乾癬の場合

通常、1日量5 mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1カ月毎に1日1 mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

8. 再生不良性貧血の場合

通常、シクロスポリンとして1日量6 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6カ月未満の患者を対象とすることが望ましい。

9. ネフローゼ症候群の場合

通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

(1) 頻回再発型の症例

成人には1日量1.5 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5 mg/kgを投与する。

(2) ステロイドに抵抗性を示す症例

成人には1日量3 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5 mg/kgを投与する。

10. 全身型重症筋無力症の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

11. アトピー性皮膚炎の場合

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5 mg/kgを超えないこと。

(変更なし)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	18
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	18

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AA	Aplastic anemia	再生不良性貧血
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ATG	Anti-thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
ATG/CsA	Anti-thymocyte globulin/ciclosporin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンとシクロスポリンの併用
ATG/CsA/ステロイド	—	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン、シクロスポリンとステロイドの併用
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CR	Complete response	—
CsA	Ciclosporin	シクロスポリン
E1201 試験	—	国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 CETB115E1201)
E1202 試験	—	国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 試験番号 CETB115E1202)
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
Neoral FAS	Neoral full analysis set	エルトロンボパグが投与された集団のうち、ベースライン時に本剤 (ネオーラル) が投与されていた集団
NR	No response	—
PML	Progressive multifocal Leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PR	Partial response	—

PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QT 間隔
SAA	Severe aplastic anemia	重症再生不良性貧血
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016	—	再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016 改訂 (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班)
本剤	—	ネオーラル内用液 10%、同 10 mg カプセル、同 25 mg カプセル、同 50 mg カプセル

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

再生不良性貧血（以下、「AA」）は、末梢血における汎血球減少と骨髓の低形成を特徴とする骨髓不全症候群の1つであり、主な症状は労作時の息切れ、動悸及びめまい等の貧血症状並びに皮下出血斑、歯肉出血及び鼻出血等の出血症状である。

AA の治療は年齢、重症度、ドナーの有無及び免疫抑制療法に対する反応性等により決定される。40歳未満でヒト白血球抗原（以下、「HLA」）一致同胞ドナーを有し重症度がやや重症以上のAA患者では骨髓移植が第一選択の治療とされているが、40歳以上やドナーが得られない場合等には移植非適応となる（再生不良性貧血診療の参照ガイド2016）。移植非適応でやや重症以上のAA患者に対しては抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（以下、「ATG」）とシクロスポリン（以下、「CsA」）の併用（以下、「ATG/CsA」）療法が標準治療とされている。また、輸血を必要としない軽症及び中等症のAA患者であっても血球減少が進行性又は血小板数が一定以下等に該当する場合にはCsAによる治療が推奨されている（再生不良性貧血診療の参照ガイド2016）。しかし、本邦におけるCsAを有効成分とするネオーラル内用液10%、同10mgカプセル、同25mgカプセル、同50mgカプセル（以下、「本剤」）のAAの効能・効果は重症に限られており、医療現場において非重症AAにも本剤の適応を拡大することが望まれている。今般、申請者は、中等症以上のAA患者を対象とした2つの国内第II/III相臨床試験（CETB115E1201試験及びCETB115E1202試験）等において、非重症のAAに対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、非重症AAへの適応拡大に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本剤は、免疫抑制作用を有するカルシニューリン阻害薬であり、2017年6月現在、海外100カ国以上で承認され、AAに対しては韓国（2014年1月）及び台湾（2009年12月）で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、免疫抑制作用は重症AAの効能又は効果に係る承認審査時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、国内第 II/III 相 2 試験（CETB115E1201 試験〈以下、「E1201 試験」〉）及び CETB115E1202 試験〈以下、「E1202 試験」〉の成績が提出された。なお、これら 2 試験では、AA の重症度が「再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016」の重症度分類（表 1）に基づいて判定された。また、特に言及しない限り、以下において ATG は抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを指す。

表 1 AA の重症度分類

軽症	下記以外
中等症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 60,000/μL 未満、好中球 1,000/μL 未満、血小板 50,000/μL 未満
やや重症	以下の 2 項目を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/μL 未満、好中球 1,000/μL 未満、血小板 50,000/μL 未満
重症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/μL 未満、好中球 500/μL 未満、血小板 20,000/μL 未満
最重症	好中球 200/μL 未満に加え、以下の 1 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/μL 未満、血小板 20,000/μL 未満

再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016 より

7.1 第 II/III 相試験

7.1.1 第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 CETB115E1201 <2014 年 7 月～20 年 月（承認日まで継続中〈予定〉）>）

既存治療が効果不十分又は不適当な中等症以上の AA 患者（表 2）（目標症例数 20 例）を対象にエルトロンボパグ オラミン（以下、「エルトロンボパグ」）の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 12 施設で実施された。

表 2 主な選択・除外基準

主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 80 歳未満 ・ 中等症（表 1）以上かつ血小板数 30,000/μL 未満 ・ ATG 治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又は ATG 治療が受けられない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ HLA 一致同胞ドナーがいる患者（ただし、造血幹細胞移植後に再発した患者、造血幹細胞移植の適応とならない患者又は造血幹細胞移植を希望しない患者は組入れ可） ・ 過去 12 カ月以内に ATG 治療を受けた患者 ・ 先天性 AA 患者（ファンコニー貧血、先天性角化不全症等） ・ PNH 顆粒球クローンサイズが 50%以上の患者（フローサイトメトリー法） ・ 染色体異常のある患者

本剤は、スクリーニング時に血球数の改善傾向を認めない患者で、スクリーニング前から一定用量で投与を継続している場合に併用可能とされ、投与 26 週時の効果判定終了までは増量及び中止した場合の再投与は禁止とされた。

エルトロンボパグ（本試験の治験薬）の用法・用量は、25 mg を 1 日 1 回経口投与することから開始された。血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg ずつ増量し、最大 1 日 100 mg まで増量可能とされた（表 3 の 26 週まで）。投与 3 カ月（13 週）時点で血液学的反応（表 4）が認められた場合又は血球数に改善傾向が認められた場合には投与を継続し、投与 6 カ月（26 週）時点で血液学的反応が認められた場合は Extension パートに移行し、中止基準に合致するまで用量調節（表 3 の Extension パート）しながら投与することとされた。

表3 エルトロンボパグの用量調節基準

26 週まで	
血小板数	エルトロンボパグの投与量
2 週間投与した時点で 50,000/ μ L 未満又は血小板輸血量が減少しない	2 週間ごとに 25 mg ずつ 100 mg/日まで増量
2 週間投与した時点で 50,000/ μ L 以上 100,000/ μ L 以下	変更なし
血小板輸血をせず 100,000/ μ L 超	血小板数が 50,000/ μ L 以上 100,000/ μ L 以下に維持される用量まで、2 週間ごとに 25 mg ずつ減量
血小板輸血をせず 200,000/ μ L 超	血小板数が 50,000/ μ L 未満になるまで休薬し、25 mg 減量した用量で投与再開（休薬時の投与量が 25 mg/日であれば 25 mg/日で再開）
Extension パート	
血球系の基準	エルトロンボパグの投与量
8 週間以上、以下の値を維持 血小板数：血小板輸血をせず 50,000/ μ L 超 ヘモグロビン値：輸血を実施せず 10 g/dL 超 好中球数：1,000/ μ L 超	50%減量（最小 12.5 mg/日） 減量前 100 mg→50 mg 減量前 75 mg→37.5 mg 減量前 50 mg→25 mg 減量前 25 mg→12.5 mg
50%減量してもさらに 8 週間上記の値を維持	休薬
50%減量後、以下のいずれかの値に低下 血小板数：30,000/ μ L 未満 ヘモグロビン値：9 g/dL 未満 好中球数：500/ μ L 未満	増量可能 50%減量後の増量時 50 mg→75 mg 50%減量後の増量時 37.5 mg→50 mg 又は 62.5 mg 50%減量後の増量時 25 mg→37.5 mg 50%減量後の増量時 12.5 mg→25 mg 患者の状態に応じて最大 100 mg/日まで増量可能だが増量幅は原則 12.5 mg（治験担当医の判断で 25 mg も可）
休薬した後に上記の値に低下した場合	休薬前の用量で投与再開可能

本試験に組み入れられた 21 例全例にエルトロンボパグが投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、ベースライン時に本剤が投与されていた 8 例（非重症例 7 例及び重症例 1 例）が Neoral FAS とされ、本剤の有効性及び安全性解析対象集団とされた。FAS のうち 16 例が投与 26 週時の評価を完了し、そのうち血液学的反応が認められた 10 例が Extension パートに移行した。Neoral FAS は 8 例全例が投与 26 週時の評価を完了し、そのうち 6 例が Extension パートに移行したが、移行後に 1 例は本剤の投与を中止した。Neoral FAS のうち Extension パートに移行しなかった 2 例は効果不十分のため投与 26 週でエルトロンボパグの投与を中止したが、本剤の投与は継続された¹⁾。

有効性について、本試験の主要評価項目である「投与 26 週時の血液学的反応率（表 4 の基準に合致した被験者の割合）」 [95%信頼区間]（FAS）は、47.6% [25.7, 70.2]（10/21 例）であった。Neoral FAS における「投与 26 週時の血液学的反応率」は 75.0% [34.9, 96.8]（6/8 例）であり、非重症例（7 例）では 71.4%（5/7 例）、重症例（1 例）では 100%（1/1 例）であった。

表4 効果判定基準

以下のいずれかの項目が合致した場合、血液学的反応ありと判断	
血小板	ベースラインから 20,000/ μ L 以上の増加、又は 8 週間血小板輸血が不要
ヘモグロビン	ベースラインでヘモグロビン値が 9 g/dL 未満で赤血球輸血を実施していない場合 1.5 g/dL 以上の増加 ベースラインで赤血球輸血を実施している場合 投与前 8 週間に比べ投与後 8 週間に赤血球輸血量が 4 単位（1 単位=血液 200 mL）以上減少
好中球	ベースラインから 500/ μ L 以上の増加、又はベースラインの好中球数が 500/ μ L 未満の場合は 100%以上の増加

安全性（FAS：52 週時まで）について、有害事象は 100.0%（21/21 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象は表 5 のとおりであった。

¹⁾ 本試験ではエルトロンボパグ投与中止後の有効性の評価は実施していないため、本剤継続例でエルトロンボパグの投与を中止した場合は、その後の有効性データはない。

表5 2例以上に認められた有害事象 (FAS: 52週まで)

事象	発現割合 (例数)	事象	発現割合 (例数)
全有害事象	100 (21)	下痢	9.5 (2)
鼻咽頭炎	38.1 (8)	消化不良	9.5 (2)
肝機能異常	14.3 (3)	腸炎	9.5 (2)
蕁麻疹	14.3 (3)	胃腸炎	9.5 (2)
上腹部痛	9.5 (2)	高ビリルビン血症	9.5 (2)
背部痛	9.5 (2)	過敏症	9.5 (2)
血中ALP増加	9.5 (2)	紫斑	9.5 (2)
血中クレアチニン増加	9.5 (2)	発熱	9.5 (2)
血中ビリルビン増加	9.5 (2)	発疹	9.5 (2)
食欲減退	9.5 (2)		

MedDRA/J ver.18.1 発現割合% (発現例数)

Neoral FAS (52週時まで) における有害事象²⁾ は100% (8/8例) に認められ、2例以上に認められた有害事象は「鼻咽頭炎」62.5% (5/8例)、「高ビリルビン血症」及び「発疹」各25.0% (2/8例)であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象 (FAS: 52週時まで) は19.0% (4/21例: 「網膜剥離」、「腸炎」、「疼痛」及び「食欲減退」各1例) に認められたが、いずれもエルトロンボパグとの因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は4.8% (1例: 「肝機能異常」) に認められ、エルトロンボパグとの因果関係は否定されなかったが、エルトロンボパグの投与中止後に回復した。

Neoral FAS (52週時まで) における重篤な有害事象は、12.5% (1/8例: 「腸炎」) に認められたが、転帰は回復であった。Neoral FAS (52週時まで) でエルトロンボパグの投与中止に至った有害事象はなかった。

7.1.2 第II/III相試験 (CTD 5.3.5.2-2: 試験番号 CETB115E1202 <2015年5月~20■年■月 (承認日まで継続中 (予定)) >)

中等症以上のAA患者 (表6) (目標症例数10例) を対象に、エルトロンボパグとATG/CsA療法併用時の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内11施設で実施された。

表6 主な選択・除外基準

主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上70歳以下 ・中等症 (表1) 以上のAA ・ATG/CsA療法による治療が必要と判断された患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・先天性AA患者 (ファンコニー貧血、先天性角化不全症等) ・HLA一致同胞ドナーがいる患者、又は過去に造血幹細胞移植を受けた患者 (ただし、造血幹細胞移植の適応とならない患者、又は造血幹細胞移植を希望しない患者は組入れ可) ・過去にウサギATG及びウマATG治療を受けた患者、抗リンパ球グロブリンをベースとした治療を受けた患者又はAA治療を目的に副腎皮質ステロイドの大量投与を受けた患者 ・ATG治療開始6カ月以内に本剤の投与を受けた患者 ・PNH顆粒球クローンサイズが50%以上の患者 (フローサイトメトリー法) ・染色体異常のある患者

ATG³⁾/CsA療法による治療開始日を1日目とし、本剤の用法・用量は添付文書⁴⁾に従い少なくとも26週まで投与し (休薬は可能)、治験担当医により投与継続が必要と判断された場合は、26週以降の投与継続も可能とされた。15日目からエルトロンボパグを75mgから開始し経口投与することとされた。エ

2) 「本剤との併用下でエルトロンボパグの投与開始から本剤の投与終了後30日目 (継続投与例ではデータカットオフ) 」までに発現した有害事象を「投与期間中の有害事象」として集計。また、本試験では本剤は併用薬のため、本剤と有害事象との関連性は評価されておらず、本剤の副作用は収集されていない。

3) ATGの添付文書に従って5日間投与

4) 通常、1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

ルトロンボパグは血小板数等に応じて2週間ごとに25 mg/日ずつ減量（最低用量は12.5 mg/日）し、26週間投与することとされた（表7の26週まで）。26週時でNR（表8）に該当せず、治験担当医がエルトロンボパグによる治療が必要と判断した場合は、Extensionパートに移行可能とされ、用量調節（表7のExtensionパート）しながら投与することとされた。

表7 エルトロンボパグの用量調節基準

26週まで	
血小板数	エルトロンボパグの投与量
200,000/ μ L 超	血小板数が50,000/ μ Lから200,000/ μ Lで維持される用量まで、2週間ごとに25 mg ずつ減量（最小12.5 mg/日。12.5 mg/日でも維持される場合は投与中止）
400,000/ μ L 超	血小板数が200,000/ μ L未満になるまで休薬し、25 mg 減量した用量で投与再開（休薬時の投与量が25 mg/日であれば12.5 mg/日で再開）
Extensionパート	
血小板数	エルトロンボパグの投与量
50,000/ μ L 未満又は血小板輸血量が減少しない	2週間ごとに25 mg ずつ増量（最大75 mg/日まで）
50,000/ μ L 以上100,000/ μ L 以下	変更なし
100,000/ μ L 超	血小板数が50,000/ μ L以上100,000/ μ L以下に維持される用量まで、2週間ごとに25 mg ずつ減量 以下の場合は、減量せず投与量を維持 ・26週時にCR ・ExtensionパートでCRに達すると期待できる場合 ・ExtensionパートでCRに達した場合
200,000/ μ L 超	血小板数が50,000/ μ L未満になるまで休薬し、25 mg 減量した用量で投与再開（休薬時の投与量が25 mg/日であれば25 mg/日で再開）
血球系の基準	
エルトロンボパグの投与量	
8週間以上、以下の値を維持 血小板数：50,000/ μ L 超 ヘモグロビン値：10 g/dL 超 好中球数：1,000/ μ L 超	50%減量（最低12.5 mg/日）
50%減量してもさらに8週間上記の値を維持	休薬
50%減量後、以下のいずれかの値に低下 血小板数：30,000/ μ L 未満 ヘモグロビン値：9 g/dL 未満 好中球数：500/ μ L 未満	2週間ごとに12.5 mg ずつ増量（最大75 mg/日まで）
休薬した後に上記の値に低下した場合	休薬前の用量で投与再開可能

表8 効果判定基準

	ベースラインが重症/最重症の場合	ベースラインが中等症/やや重症の場合
NR (No response)	悪化又は重症/最重症のまま	悪化又は以下の基準を満たさない
PR (Partial response)	輸血（血小板及び赤血球）非依存、かつ重症の基準ではない	以下のいずれかに該当 ・ベースライン時に血小板又は赤血球輸血依存の場合、輸血非依存 ・少なくとも1系統の血球がベースライン値の2倍又は正常化 ・ベースラインのヘモグロビン値<6 g/dLの場合、ベースライン値に比べ>3 g/dL 上昇 ・ベースラインの好中球数<500/ μ Lの場合、ベースライン値に比べ>500/ μ L 上昇 ・ベースラインの血小板数<20,000/ μ Lの場合、ベースラインに比べ>20,000/ μ L 上昇
CR (Complete response)	以下のいずれにも該当 ・ヘモグロビン値 \geq 12 g/dL（女性）、13 g/dL（男性） ・好中球数 \geq 1,500/ μ L ・血小板数 \geq 150,000/ μ L	

本試験に組み入れられた11例のうち10例にATGと本剤及びエルトロンボパグが投与され、FAS及び安全性解析対象とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。投与26週時までに1例が中止

基準 (QTcF のベースラインからの変化量 > 60 msec) に該当し中止された。9 例が Extension パートに移行し、52 週時点で 6 例が継続中、3 例が「効果不十分」で中止された。

有効性について、主要評価項目である「治療 26 週時の奏効率 (表 8 の CR 又は PR に合致した患者割合)」 [95%信頼区間] は、70.0% [34.8, 93.3] (7/10 例) であった。いずれの患者も PR であり、CR に該当した患者は認められなかった。

安全性 (52 週時まで) について、有害事象⁵⁾ は 100% (10/10 例) に、本剤の副作用は 80.0% (8/10 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は表 9 のとおりであった。また、2 例以上に認められた本剤の副作用は「悪心」及び「頭痛」各 30.0% (3/10 例)、「ALT 増加」、「血中ビリルビン増加」及び「腎機能障害」各 20.0% (2/10 例) であった。

表 9 2 例以上に認められた有害事象 (52 週まで)

事象	発現割合 (例数)	事象	発現割合 (例数)
全有害事象	100 (10)	高血圧	30.0 (3)
悪心	60.0 (6)	筋肉痛	30.0 (3)
頭痛	50.0 (5)	口内炎	30.0 (3)
便秘	40.0 (4)	背部痛	20.0 (2)
浮腫	40.0 (4)	骨痛	20.0 (2)
発熱	40.0 (4)	慢性胃炎	20.0 (2)
腎機能障害	40.0 (4)	眼乾燥	20.0 (2)
嘔吐	40.0 (4)	消化不良	20.0 (2)
ALT 増加	30.0 (3)	不眠症	20.0 (2)
血中ビリルビン増加	30.0 (3)	発疹	20.0 (2)
高血糖	30.0 (3)	上気道感染	20.0 (2)

MedDRA/J ver.19.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 20.0% (2/10 例: 「発熱性好中球減少症」及び「腎結石症」各 1 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。エルトロンボパグの投与中止に至った有害事象は、10.0% (1/10 例: 「心電図 QT 延長」) に認められたが、本剤との因果関係は否定され、またエルトロンボパグの投与中止後に回復した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

AA の治療における本剤の臨床的位置付けについて、申請者は以下のように説明している。

AA の治療は、年齢、重症度 (表 1 参照)、ドナーの有無、免疫抑制療法に対する反応性等によって決定される。AA に対する根治療法は骨髄移植であり、40 歳未満で HLA 適合同胞ドナーを有する、やや重症以上の患者が移植適応となる。一方、40 歳以上や HLA 適合同胞ドナーが得られない、移植非適応でやや重症以上の AA 患者においては ATG/CsA 療法が標準治療となる。輸血を必要としない軽症及び中等症の AA 患者でも、経過観察後に輸血依存となった時点で薬物治療を行っても奏効率が低いため、免疫病態を示唆する所見が認められる場合や血球減少が進行性又は血小板数が 50,000/μL 以下の場合には、CsA による早期介入が推奨されている (再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016)。また、輸血を必要としない非重症例の治療方針を裏付ける研究成果として、CsA の単独投与は最重症を除く AA 患者の約 50% に部分寛解以上の反応が得られることが報告されている (Int J Hematol 85: 186-190, 2007)。さらに、今般、E1201 試験の本剤併用例及び E1202 試験の結果から、本剤の有効性が示唆された。

⁵⁾ 「ATG/CsA 投与開始から CsA の投与終了後 30 日目 (継続投与例ではデータカットオフ)」までに発現した有害事象を「治療期間中の有害事象」として集計

なお、国内外のガイドラインや教科書には非重症の AA 患者に対しても必要に応じて CsA を用いることが記載されており、文献報告もある（表 10）。しかし、本邦における本剤の AA に関する効能・効果は重症に限定されているために医療実態に即しておらず、本剤の適応を非重症 AA 患者にも拡大することが実地医療の場で強く求められている。

表 10 非重症 AA における CsA に関する公表文献

	CsA に関する記載内容
教科書等	
三輪血液病学（第 3 版）	CsA は毒性が少なく、中等症患者の汎血球減少に対して用いてよい。やや重症（輸血依存性の中等症患者）以上の患者に対しては ATG/CsA が標準的治療である。
血液専門医テキスト（改訂第 2 版） 日本血液学会	血小板数が 50,000/ μ L 以上でも免疫病態を疑わせる所見が認められた場合は CsA を積極的に試みる。 血球減少が進行するか、若しくは安定していても血小板数が 50,000/ μ L 以下の患者で ATG 投与を望まない場合は CsA や蛋白同化ステロイドの投与を先に試みる。移植非適応の患者では ATG/CsA が第一選択。
Wintrobe's Clinical Hematology 13 th edit. ガイドライン等	血球減少が顕著な非重症例では ATG/CsA 又は CsA 単独療法が有用
再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016 改訂 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班	<ul style="list-style-type: none"> 血球進行のない軽症～中等症患者であっても以下の (1)～(3) のような免疫病態を疑わせる所見があれば、CsA を 3～4 カ月間投与し、反応の有無を見ることが推奨される。 (1) PNH 形質血球が陽性であるか、又は以下の 1)～4) が揃っている場合 <ul style="list-style-type: none"> 1) 血小板減少が先行する 2) 巨核球の増加はみられない 3) MCV が大きい (> 100 fl) 4) 貧血の程度が強い割に自覚症状が乏しい (2) 血漿トロンボポエチンが高値 (320 pg/mL 以上) (3) HLA クラス I アレル欠乏血球が検出される <p>血球減少が進行性の場合や血小板数が 50,000/μL 以下の軽症～中等症の患者に対しても状況が許せば CsA の投与が推奨される。 やや重症以上の骨髄移植非適応例に対しては ATG/CsA が標準的治療。 投与量は、血中トラフ濃度が 150～250 ng/mL となるように調整する。</p>
Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia (Br J Haematol 172: 187-207, 2016)	<ul style="list-style-type: none"> 以下の (1)～(3) の患者に対しては ATG/CsA が第一選択療法として推奨される。 (1) 輸血依存、出血又は感染症を認める又はライフスタイルにより治療を必要とする非重症例 (2) 35～50 歳以上の重症・最重症例 (3) HLA 適合同胞ドナーがいない重症又は最重症例 <p>高齢者では免疫抑制剤による治療を検討すべきで、ATG/CsA は早期に血球数が回復するが、CsA 単独か oxymetholone による治療を考慮してもよい。 妊婦では必要時には CsA は安全である。</p>
The complete treatment algorithm for SAA (severe aplastic anemia) The European Group for Blood and Marrow Transplantation	60 歳以下の新たに診断された最重症・重症・非重症例に対し、ATG/CsA/ステロイド治療が 1st line の標準療法とされている
公表論文等	
<国内> Japan Science and Technology Information Aggregator, Electronic 総合電子ジャーナルプラットフォーム (J-STAGE)	
<p>標題「再生不良性貧血」、本文中に「シクロスポリン」が記載されている論文 59 報を抽出。 標題「再生不良性貧血」、本文中に「サイクロスポリン」が記載されている論文 5 報を抽出（上記と重複あり）。 これらのうち、1 例の症例報告、CsA の投与スケジュールが通常とは大きく異なる報告等を除外。</p>	
Int J Hematol 104: 446-453, 2016、Haematologica 100: 1546-1552, 2015、Int J Hematol 98: 319-322, 2013、Haematologica 96: 814-819, 2011、Haematologica 96: 771-774, 2011、Int J Hematol 85: 186-190, 2007	
臨床血液 46: 261-268, 2005、Blood 96: 2049-2054, 2000、臨床血液 39: 640-644, 1998、臨床血液 33: 1697-1702, 1992、臨床血液 31: 1450-1455, 1990	
<海外> PubMed (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine)	
「再生不良性貧血」かつ「シクロスポリン、免疫抑制療法又は ATG」が含まれ「SAA を除く」条件で検索し 167 報を抽出。このうち重症 AA のみの報告、1 例の症例報告、移植に関する治療の報告、有効性及び安全性の情報が記載されていない報告、1990 年以前の報告等を除外。	
Hematology 20: 239-244, 2015、Ann Hematol 92: 1239-1247, 2013、Blood 119: 5391-5396, 2012、Pediatr Hematol Oncol 28: 469-478, 2011、Pediatr Hematol Oncol 26: 313-320, 2009、Haematologica 92: 11-18, 2007、Blood 101: 1236-1242, 2003、Turk J Haematol 17: 111-117, 2000、Blood 93: 2191-2195, 1999、N Engl J Med 324: 1297-1304, 1991	

機構は、国内外のガイドラインにおいて、一定以上の血小板減少や汎血球減少等が認められる AA に対し、CsA は重症度や ATG の併用によらず標準的な治療薬とされていること、申請者が提示した参考文献に加え、国内外の内科学の教科書（内科学 朝倉書店 10 版、Harrison's Principles of Internal Medicine 19th edit）等でも、CsA は一定以上の血球減少が認められる場合等の AA に対する治療薬とされていることを確認した。以上より、本剤は国内外において重症だけでなく、非重症でも一定以上の血球減少が認められる場合等における標準的な治療薬として認識されていると考える。

7.R.2 有効性について

E1201 試験及び E1202 試験はエルトロンボパグの有効性及び安全性の検討を目的とした試験であり、本剤が投与された非重症 AA の症例数は限られているものの、本剤の非重症 AA 患者に対する有効性に問題となる傾向は認められなかった。本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 E1201 試験及び E1202 試験の試験デザインについて

申請者は、E1201 試験及び E1202 試験の試験デザインについて以下のように説明している。

AA は特定疾患治療研究対象疾患に指定されており、本邦における総患者数は特定疾患医療受給者証所持者数及び特定疾患登録者証所持者数より 14,009 人（2013 年時点）と推定されており（平成 26 年度総括・分担研究報告書：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究；130-4）、E1201 試験及び E1202 試験のいずれも対象となる AA 患者数は限られていること等から、非盲検非対照試験として実施した。

E1201 試験について、対象患者は、海外 154 試験⁶⁾を参考に、ATG/CsA 治療に抵抗性若しくは治療後再発又は ATG/CsA 治療が受けられない中等症以上（表 1）の AA 患者（表 2）とした。また、対象とする患者の血小板数については、出血リスクにつながり、輸血が必要となる可能性がある状態として 30,000/ μ L 未満とした。

E1201 試験の主要評価項目は、海外 154 試験と同様に、「3 血球システムのいずれかの改善」又は輸血量が減少した状態である「血液学的反応」（表 4）を達成した患者割合とした。AA では血小板数、ヘモグロビン値及び好中球数等の血液学的な改善や輸血の必要性を指標に治療効果判定が行われており、海外 154 試験の効果判定基準は免疫抑制療法の治療効果判定の国際基準（Br J Haematol 147: 43-70, 2009）を参考に設定された。「3 血球システムのいずれかの改善」は、血小板数、ヘモグロビン値及び好中球数という臨床検査値に基づくものであり客観的な評価が可能であること、いずれか 1 系統でも改善することで臨床上のベネフィット（輸血量の減少、出血リスクの低下、貧血症状の改善あるいは感染リスクの低下）をもたらすことから、臨床的意義があると考えられる。また、頻回の輸血は血小板輸血に対する不応性、輸血後感染症リスク、輸血後鉄過剰症等の問題があることから、輸血量を減少させることは臨床的に意義がある。主要評価項目の評価時期は、AA は再発リスクを伴うことや慢性的な経過をたどること、免疫抑制療法（ATG）の効果判定期間も 6 カ月間であること（「サイモグロブリン点滴静注用 25 mg 審査報告書」（平成 20 年 5 月 15 日）参照）等を踏まえ、投与 26 週時とした。有効性判定基準は、海外 154

⁶⁾ 米国国立衛生研究所が実施した、12 歳以上で、ATG/CsA 治療に抵抗性かつ血小板数が 30,000/ μ L 以下の重症 AA 患者を対象にエルトロンボパグの有効性及び安全性の検討を目的とした単施設非盲検非対照試験。エルトロンボパグの用法・用量は開始用量を 50 mg（東アジア人は 25 mg）、最大投与量を 150 mg（東アジア人は 75 mg）として 1 日 1 回経口投与された。なお、用量調節については E1201 試験と同様に血小板数に応じて適宜増減することとされた。本試験成績に基づき、欧米においてエルトロンボパグは「免疫抑制療法抵抗性の重症再生不良性貧血」を適応症として承認されている。

試験の「投与 6 カ月後の血液学的反応率」が 32.6% (14/43 例) であることから、E1201 試験において期待される血液学的反応率を 35%と仮定した。ATG の国内臨床試験の有効率⁷⁾ が 17.9% (5/28 例)⁸⁾ であったこと(「サイモグロブリン点滴静注用 25 mg 審査報告書」〈平成 20 年 5 月 15 日〉参照)、ATG 無効例に対する ATG 再投与の有効率が 2 割前後という報告(厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班, 2011: 3-32) 及び医学専門家の意見等を参考に、有効性判定基準を 95%信頼区間の下限値が 15%を上回ることと規定した。E1201 試験の対象となる症例数は実施可能性の観点から 20 例程度と考えられたが、血液学的反応率が 35%であれば、20 例でも 95%信頼区間の下限値は 15%を上回ると考えられた。

E1202 試験では、対象患者は海外 150 試験⁹⁾ を参考に、ATG/CsA 治療が必要とされる中等症以上(表 1) の AA 患者(表 6) を対象とした。

E1202 試験の主要評価項目は、免疫抑制療法の治療効果判定の国際基準(Br J Haematol 147: 43-70, 2009) に基づく奏効率(表 8 の CR 又は PR に合致した患者割合) とし、評価時期は E1201 試験と同様に投与 26 週時とした。有効性の判断基準について、ATG 未治療重症例に対する ATG/CsA 治療に関する文献調査を実施した結果、治療 6 カ月時点の奏効率は 34~45%であり、50%を上回る報告はなかったこと(Blood 119: 5391-5396, 2012、Ann Hematol 92: 817-824, 2013 等) や専門家の意見等を踏まえ、本剤及び ATG/CsA 併用時の期待有効率を 60%と設定し、60%以上の奏効率が得られれば本剤の ATG/CsA 療法への上乗せ効果が説明できると考えた。

機構は、本剤の投与対象となる日本人 AA 患者は限られていること等から、海外試験(154 試験及び 150 試験) と同様に、E1201 試験及び E1202 試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得なかったと考える。また、機構は、E1201 試験及び E1202 試験の対象患者及び主要評価項目に関する申請者の説明は理解できると考える。

7.R.2.2 非重症例の有効性について

申請者は、E1201 試験及び E1202 試験の非重症例の有効性について、以下のように説明している。

E1201 試験の主要評価項目である「投与 26 週時の血液学的反応率」[95%信頼区間] は、47.6% [25.7, 70.2] (10/21 例) であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した有効性判定基準である 15%を上回った。本剤が投与された Neoral FAS における「投与 26 週時の血液学的反応率」[95%信頼区間] は、非重症例で 71.4% [29.0, 96.3] (5/7 例)、重症例で 100% [2.5, 100] (1/1 例) であった。血液学的反応例の内訳(重複あり) は、非重症例では「赤血球系(ヘモグロビン) の反応あり」5 例、「血小板の反応あり」3 例及び「好中球の反応あり」2 例であり、重症例 1 例では「赤血球系及び好中球の反応あり」であった。また、非重症例では「血球 3 系統の反応あり」1 例、「2 系統の反応あり」3 例及び「1 系統の反応あり」1 例、重症例では「2 系統の反応あり」1 例であった。

7) 有効以上の症例の割合(著効: 重症から軽症への変化、又は、重症から中等症あるいは中等症から軽症に加えて無輸血でヘモグロビンが 2 g/dL 増加、有効: 重症又は中等症の症状不変で無輸血でヘモグロビンが 2 g/dL 増加、やや有効: 重症から中等症あるいは中等症から軽症に加えて無輸血でヘモグロビンが 2 g/dL 以上増加せず、無効: 著効・有効・やや有効以外)

8) ATG2.5mg/kg 群の有効率 13.3% (2/15 例) と ATG3.75mg/kg 群の有効率 23.1% (3/13 例) の合計

9) 米国国立衛生研究所が実施した、2 歳以上で、骨髄細胞密度が 30%未満(リンパ球を除く) かつ少なくとも 500/ μ L 未満の好中球数、20,000/ μ L 未満の血小板数及び 60,000/ μ L の網赤血球数の 2 つを満たす、ATG 未治療の重症 AA 患者を対象にエルトロンボバグと ATG/CsA 療法併用時の有効性及び安全性の検討を目的とした単施設非盲検非対照試験。エルトロンボバグの用法・用量は開始用量を 150 mg として 1 日 1 回経口投与された。なお、用量調節については E1202 試験と同様に血小板数に応じて適宜減量することとされた。

血液学的反応が認められたいずれの患者も投与 52 週時まで本剤及びエルトロンボパグの投与を継続し、再発した患者は認められなかった。輸血については、非重症例ではベースライン時に血小板輸血依存であった 3 例中 2 例が輸血非依存となり、赤血球輸血依存であった 6 例中 4 例が輸血非依存となった。重症例の 1 例は赤血球輸血依存であったが、投与開始後に輸血非依存となった。

E1202 試験の有効性については、主要評価項目である「投与 26 週時の奏効率」[95%信頼区間]は 70.0% [34.8, 93.3] (7/10 例) で、期待有効率 60%を上回った。また、非重症例の「投与 26 週時の奏効率」[95%信頼区間]は 100% [29.2, 100] (3/3 例)、重症例では 57.1% [18.4, 90.1] (4/7 例) であった。なお、非重症例は全例 PR であった。

機構は、E1201 試験及び E1202 試験において本剤が投与された非重症 AA 患者は限られており、評価には限界がある点に留意する必要があるものの、全集団及び重症例の結果と矛盾する傾向は認められず、本剤の非重症 AA 患者に対する有効性に問題となる傾向は認められないことを確認した。

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.3 の検討に加え、本剤は国内外において一定以上の血球減少が認められる場合等の AA の基本的な治療薬として使用実績があること (7.R.1 参照) を踏まえると、既承認の効能・効果である重症 AA と同様の安全対策を講じることで非重症の AA における本剤の安全性は許容可能と考える。本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.1 E1201 試験及び E1202 試験の有害事象の概要

E1201 試験において本剤が投与された非重症例及び重症例における有害事象 (投与 52 週まで) の発現状況は表 11 のとおりであった。非重症例で 2 例以上に認められた有害事象は「鼻咽頭炎」71.4% (5/7 例) 及び「発疹」28.6% (2/7 例) であったが、いずれも軽度又は中等度であった。いずれの集団においても死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、重症例では認められず、非重症例で 1 例 (「腸炎」) 認められたが、転帰は回復であった。重症例及び非重症例いずれも Neoral FAS (投与 52 週まで) でエルトロンボパグの投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 11 E1201 試験の本剤投与例における有害事象の発現状況 (Neoral FAS : 投与 52 週まで)

	非重症例 (7 例)	重症例 (1 例)	合計 (8 例)
有害事象	100 (7)	100 (1)	100 (8)
重篤な有害事象	14.3 (1)	0 (0)	12.5 (1)
エルトロンボパグの投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
非重症例で 2 例以上に認められた有害事象			
鼻咽頭炎	71.4 (5)	0 (0)	62.5 (5)
発疹	28.6 (2)	0 (0)	25.0 (2)

MedDRA/J ver.18.1 発現割合% (発現例数)

E1202 試験において本剤が投与された非重症例及び重症例における有害事象 (投与 52 週まで) の発現状況は表 12 のとおりであった。非重症例で 2 例以上に認められた有害事象は「浮腫」100% (3/3 例)、「便秘」、「頭痛」、「高血糖」及び「発疹」各 66.7% (2/3 例) であったが、いずれも軽度又は中等度であった。いずれの集団においても死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、非重症例 1 例 (「腎結石症」)、重症例 2 例 (「発熱性好中球減少症」及び「発熱性好中球減少症・肺炎」各 1 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。非重症例でエルトロンボパグの投与中止に至った

有害事象は認められず、重症例 1 例（「心電図 QT 延長」）に認められたが、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

表 12 E1202 試験における有害事象の発現状況（FAS：投与 52 週まで）

	非重症例 (3 例)	重症例 (7 例)	合計 (10 例)
有害事象	100 (3)	100 (7)	100 (10)
重篤な有害事象	33.3 (1)	28.6 (2)	30.0 (3)
エルトロンボパグの投与中止に至った有害事象	0 (0)	14.3 (1)	10.0 (1)
いずれかの例で 2 例以上に認められた有害事象			
悪心	33.3 (1)	71.4 (5)	60.0 (6)
頭痛	66.7 (2)	42.9 (3)	50.0 (5)
浮腫	100 (3)	14.3 (1)	40.0 (4)
嘔吐	33.3 (1)	42.9 (3)	40.0 (4)
腎機能障害	33.3 (1)	42.9 (3)	40.0 (4)
発熱	33.3 (1)	42.9 (3)	40.0 (4)
便秘	66.7 (2)	28.6 (2)	40.0 (4)
高血糖	66.7 (2)	14.3 (1)	30.0 (3)
ALT 増加	33.3 (1)	28.6 (2)	30.0 (3)
筋肉痛	33.3 (1)	28.6 (2)	30.0 (3)
高血圧	33.3 (1)	28.6 (2)	30.0 (3)
口内炎	33.3 (1)	28.6 (2)	30.0 (3)
発疹	66.7 (2)	0 (0)	20.0 (2)
背部痛	0 (0)	28.6 (2)	20.0 (2)
発熱性好中球減少症	0 (0)	28.6 (2)	20.0 (2)
肺炎	0 (0)	28.6 (2)	20.0 (2)
そう痒症	0 (0)	28.6 (2)	20.0 (2)
上気道感染	0 (0)	28.6 (2)	20.0 (2)
慢性胃炎	0 (0)	28.6 (2)	20.0 (2)
消化不良	0 (0)	28.6 (2)	20.0 (2)

MedDRA/J ver.19.1 発現割合% (発現例数)

機構は、E1201 試験及び E1202 試験における有害事象の発現状況について、本剤が投与された非重症 AA 患者は限られており、評価には限界があることに留意する必要があるものの、重症例と同様に非重症例でも臨床特異問題となる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.3.2 注目すべき有害事象

申請者は、臨床的に注目すべき有害事象を以下のように説明している。

E1201 試験で本剤が投与された患者及び E1202 試験における有害事象のうち、本剤の現行の添付文書において重大な副作用として注意喚起されている「腎障害」、「肝障害、肝不全」、「可逆性後白質脳症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害」、「感染症」、「進行性多巣性白質脳症 (PML)」、「急性膵炎」、「血栓性微小血管障害」、「溶血性貧血」、「血小板減少」、「横紋筋融解症」、「悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚)」を臨床的に注目すべき有害事象として評価した。また、典型的な AA では全体の 4~11% に染色体異常が認められること、免疫抑制療法後に骨髄異形成症候群 (MDS) や急性骨髄性白血病 (AML) に移行する患者が存在することから (再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016)、染色体異常の発現状況について検討した。

その結果、E1201 試験及び E1202 試験では、「血小板減少」、「悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍」、「可逆性後白質脳症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害」、「進行性多巣性白質脳症 (PML)」、「急性膵炎」、「血栓性微小血管障害」、「溶血性貧血」及び「横紋筋融解症」並びに有害事象として染色体異常は認められなかった。

腎関連事象について、E1201 試験において、重症例では認められず、非重症例で 14.3% (1/7 例：「腎障害」) に認められたものの、軽度であった。E1202 試験において、腎関連事象は非重症例で 33.3% (1/3

例：「腎機能障害」）、重症例で57.1%（4/7例：「腎機能障害」2例、「腎障害」、「腎機能障害・排尿困難」各1例）に認められ、非重症例の「腎機能障害」1例及び重症例の「腎機能障害」及び「腎障害」各1例は本剤との因果関係は否定されなかったが、いずれも軽度又は中等度であった。

肝胆道系事象について、E1201試験において、非重症例で42.9%（3/7例：「高ビリルビン血症」、「肝障害」及び「血中ALP増加」各1例）、重症例で100%（1/1例：「高ビリルビン血症」）に認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。E1202試験において、非重症例で66.7%（2/3例：「肝損傷」及び「ALT増加」各1例）、重症例で71.4%（5/7例：「血中ビリルビン増加」3例、「ALT増加」2例、「血中ALP増加」、「 γ -GTP増加」及び「肝機能異常」各1例）に認められ、重症例の「血中ビリルビン増加」及び「ALT増加」各1例以外は本剤との因果関係は否定されなかったが、いずれも軽度又は中等度であった。

感染症及び寄生虫症について、E1201試験において、重症例では認められず、非重症例で71.4%（5/7例：「鼻咽頭炎」3例、「鼻咽頭炎・上気道感染・結膜炎」及び「鼻咽頭炎・ウイルス性胃腸炎・胃腸炎」各1例）に認められたものの、いずれも軽度又は中等度であった。E1202試験において、非重症例で33.3%（1/3例：「エプスタイン・バーウイルス感染・帯状疱疹」）、重症例で71.4%（5/7例：「肺炎・膿痂疹」、「陰部ヘルペス・上気道感染・鼻咽頭炎」、「口腔ヘルペス・口腔感染・上気道感染」、「肺炎」及び「歯肉炎」各1例）認められた。重症例の「肺炎」及び「口腔ヘルペス・口腔感染」各1例は本剤との因果関係は否定されず、「口腔ヘルペス」は軽度、「肺炎・口腔感染」は高度の事象であったが、いずれも転帰は回復であった。

機構は、E1201試験及びE1202試験の本剤投与例は限られており、評価には限界があることに留意する必要があるものの、本剤の臨床的に注目すべき有害事象について、重症例と同様に非重症例でも臨床特段問題となる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.3.3 現時点までに集積された市販後の安全性情報

申請者は、本剤の市販後の安全性情報について、以下のように説明している。

CsAは1982年12月28日（国際誕生日）にサンディミュンとしてスイスで初めて承認された。サンディミュンは脂溶性であり、経口投与時の吸収に消化管内の胆汁酸分泌量や食事の影響を受けやすいことから、これらの問題を改善するためにマイクロエマルジョンによる改良製剤である本剤が開発された。本剤は2016年12月現在100カ国以上で承認されており、臓器移植や骨髄移植における拒絶反応の抑制剤、ネフローゼ症候群、関節リウマチ、乾癬、アトピー性皮膚炎、非感染性ぶどう膜炎等に対する治療薬として使用されている。現在本邦では、本剤は重症AAの他、臓器移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制、ベーチェット病、乾癬、赤芽球癆、ネフローゼ症候群、全身性重症筋無力症、アトピー性皮膚炎、その他の非感染性ぶどう膜炎を効能又は効果として承認されている。国内外の本剤の市販後の使用経験として、2001年1月1日から2016年12月31日までに収集された安全性情報が定期的安全性最新報告（以下、「PSUR」）に報告されている。1998年1月から2016年12月31日までの期間に、サンディミュン／本剤は国内外で4,254,169人・年に使用されたと推定される。2013年1月1日から2015年12月31日までの期間中に、安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で、販売承認の取下げ又は中止、販売承認更新の不可に至ったものはなかった。また、PSURでの検討の結果、新たな安全性の懸念は特定されておらず、本剤のリスク／ベネフィットの評価に変更はなかった。

機構は、現時点までに集積されている本剤の市販後の情報から、現時点で新たな安全性の懸念事項は認められていないことを確認した。

7.R.4 効能又は効果について

申請者は、本剤の効能又は効果について、以下のように説明している。

E1201試験及びE1202試験成績から、非重症AAに対してエルトロンボパグ併用下の本剤の有効性に問題となる傾向はなく、安全性に特段の問題は認められなかった(7.R.2及び7.R.3)。また、教科書、ガイドライン、公表文献等に、非重症AAに対する本剤単独投与及びATG/CsA併用投与の記載があり、既知の安全性プロファイルと比較して新たなリスクは特定されなかった(7.R.1)。

以上より、非重症AAを本剤の適応に含めることは妥当と考え、本剤の効能又は効果を「再生不良性貧血」と設定した。なお、「再生不良性貧血診療の参照ガイド2016」では軽症から中等症のAA患者では免疫病態が疑われる所見がある場合、血球減少が進行性又は汎血球減少が安定していても血小板数が50,000/ μ L以下の場合に本剤の投与が推奨されていること等を踏まえ、本剤の適応患者の選択に際しては、最新の診療ガイドライン等を参考にすべきであり、その旨注意喚起することが適切と考えた。

機構は、申請者の説明は妥当と考える。本剤の効能又は効果等については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法及び用量について

申請者は、本剤の非重症AAの用法及び用量について、以下のように説明している。

E1201試験及びE1202試験では、本剤は現行の添付文書に記載されている用法及び用量に従って投与することとした。

E1201試験では組入れ時に本剤が投与されていた患者では、本剤は投与26週時の効果判定終了までは増量等することなく投与継続することが可能であった。非重症AA患者7例に本剤が投与され、1日投与量は0.8~8.4 mg/kgであった。また、E1202試験では本剤は10例全例で投与されており、このうち非重症例の3例における本剤の投与開始時の1日投与量は5.24~5.94 mg/kgであった。

E1201試験の本剤投与例及びE1202試験の結果から、非重症例においても、現行の用法及び用量である1日量6 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、患者の状態により適宜増減とすることで問題ないと考える。

ただし、CsA単独投与時の中等症~重症のAAに対する有用性を検討した報告(Int J Hematol 85: 186-190, 2007)ではCsAの投与量は3~5 mg/kg/日であり、また非重症例に対する免疫抑制剤とCsAの併用におけるCsAの初回投与量は5~6 mg/kg/日とする報告もある(Int J Hematol 104: 446-453, 2016、Haematologica 100: 1546-1552, 2015等)。「再生不良性貧血診療の参照ガイド2016」では、軽症~中等症の患者にCsAを単独投与する際の投与量は4~5 mg/kg/日、ATG併用時のCsAの投与量は5 mg/kg/日と記載されていること等を考慮すると、本剤の投与量は診療ガイドライン等の最新の情報を参考とする必要があると考え、用法及び用量に関連する使用上の注意において「再生不良性貧血患者に投与する際には診療ガイドライン等の最新の情報を参考とする」旨を記載することが適切と考えた。

投与期間について、現行の添付文書の記載内容と同様に、「再生不良性貧血診療の参照ガイド2016」においても軽症から中等症のAAに対しては、状況が許せば3~4カ月間投与を試みる事が記載されて

いる。一方、ATG との併用に際しては CsA を 6 カ月以上投与する旨が記載され、E1202 試験においても組み入れられた非重症例 3 例全例で 6 カ月間以上本剤の投与が継続されていた。したがって、本剤の投与期間は診療ガイドライン等最新の情報を参考に判断することが適切と考え、現行の 8～16 週間を目安とする旨の記載を削除し、「診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること」に変更することが適切と考えた。

機構は、申請者の説明は理解できると考える。本剤の用法及び用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

本剤の臨床試験成績、教科書、ガイドライン及び公表文献等を踏まえると、本申請に関する医薬品リスク管理計画において、新たな安全性の懸念はないと考えられることから、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の非重症の再生不良性貧血に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 7 月 19 日

申請品目

[販 売 名] ネオーラル内用液 10%、同 10 mg カプセル、同 25 mg カプセル、同 50 mg カプセル
[一 般 名] シクロスポリン
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 11 月 30 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 効能又は効果について」及び「7.R.5 用法及び用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。なお、用法及び用量について、専門委員から以下の意見が出された。

現行の本剤の添付文書には、重症 AA 患者を対象とした国内臨床試験¹⁰⁾において罹病期間が 6 カ月未満の患者での有効性が比較的良好であった成績に基づいて、「目安として罹病期間が 6 カ月未満の患者を対象とすることが望ましい」旨が記載されている。しかし、実臨床では罹病期間が 6 カ月以上の患者に対しても CsA が使用されており、罹病期間が 6 カ月以上の患者においても一定の治療効果が認められている報告がある(Int J Hematol 85: 186-190, 2006)。また E1201 試験では、試験開始時に本剤が併用されていた患者のうち、本剤の投与期間が 6 カ月未満は 2 例、6 カ月以上は 4 例であった。これらの点等を踏まえると、罹病期間が長い患者に対しても本剤の医療ニーズは存在し、一定の有効性はあると考える。したがって、罹病期間に関する記載を削除し、診療ガイドライン等の最新の情報を参考にするよう注意喚起することが臨床実態にも即しており適切と考える。

専門協議を踏まえ、機構は、本剤の AA に関する【効能又は効果】を承認申請された以下のとおりとすることを了承した。また、AA に関する【用法及び用量】及び<用法及び用量に関連する使用上の注意>について、専門委員の意見及び本剤の使用成績調査において罹病期間が 6 カ月以上の患者のうち 37.6% (35/93 例) で治療効果が得られていたこと等も踏まえ、以下のとおり整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

¹⁰⁾ 重症 AA 患者及び赤芽球癆患者を対象とした非盲検非対照試験。AA 患者にサンディミュン 6 mg/kg/日を 16 週間連日投与し、厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班の効果判定基準に従った 4 段階で有効性を評価した(本試験は、サンディミュンの重症 AA の効能又は効果に係る承認審査時に提出された資料)。

【効能又は効果】 (AAのみ記載)

再生不良性貧血(重症)、赤芽球癆

(取消し線部削除)

【用法及び用量】 (AAのみ記載)

通常、シクロスポリンとして1日量6 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状患者の状態により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6カ月未満の患者を対象とすることが望ましい。

(下線部追加、取消し線部削除)

<用法及び用量に関連する使用上の注意> (AAのみ記載)

(4) 再生不良性貧血患者に投与する際には、本剤の投与量及び投与期間について8~16週間を目安と
し、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考
慮すること。

(下線部追加、取消し線部削除)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
5. 再生不良性貧血(重症)、赤芽球癆
6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
8. アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）

(取消し線部削除)

[用法及び用量]

1. 腎移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9~12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2 mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4~6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

2. 肝移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

3. 心移植、肺移植、膵移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

4. 小腸移植の場合

通常、シクロスポリンとして1日量14～16 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

5. 骨髄移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6カ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

6. ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/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1～2 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。

7. 乾癬の場合

通常、1日量5 mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1カ月毎に1日1 mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

8. 再生不良性貧血の場合

通常、シクロスポリンとして1日量6 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状患者の状態により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6カ月未満の患者を対象とすることが望ましい。

9. ネフローゼ症候群の場合

通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

(1) 頻回再発型の症例

成人には1日量1.5 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5 mg/kgを投与する。

(2) ステロイドに抵抗性を示す症例

成人には1日量3 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5 mg/kgを投与する。

10. 全身型重症筋無力症の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

11. アトピー性皮膚炎の場合

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5 mg/kgを超えないこと。

(下線部追加、取消し線部削除)

以上