

衛研発 第 3044 号
平成 12 年 10 月 26 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

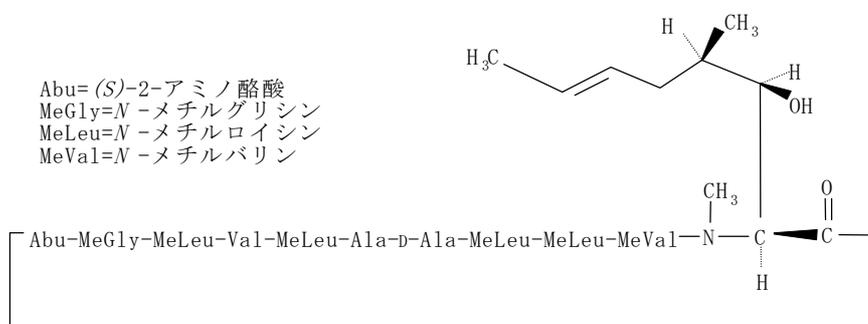
承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

販売名	サンディミュン注射液、同内用液、同カプセル 25mg、同カプセル 50mg、 ネオーラル内用液、同 10mg カプセル、同 25mg カプセル、同 50mg カプセル
一般名	シクロスポリン
申請者名	日本チバガイギー株式会社
申請年月日	平成 12 年 3 月 21 日
薬効分類名	399 (他に分類されない代謝性医薬品)
申請区分	新効能医薬品 1-(4)

化学構造式

分子式 $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$
 分子量 1202.63
 構造式



化学名

(日本名) シクロ-[[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-ヒドロキシ-4-メチル-2-(メチルアミノ)-6-オクテノイル]-L-2-アミノブチリル-N-メチルグリシル-N-メチル-L-ロイシル-L-バリル-N-メチル-L-ロイシル-L-アラニル-D-アラニル-N-メチル-L-ロイシル-N-メチル-L-ロイシル-N-メチル-L-バリル-]

(英名) *cyclo*[-[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-hydroxy-4-methyl-2-(methylamino)-6-octenoyl]- L-2-aminobutyryl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-]

特記事項 医薬品輸入承認事項一部変更承認申請

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 12 年 10 月 26 日作成

販売名 サンディミュン注射液、同内用液、同カプセル 25mg、同カプセル 50mg、
ネオーラル内用液、同 10mg カプセル、同 25mg カプセル、同 50mg カプセル
一般名 シクロスポリン
申請者名 日本チバガイギー株式会社
申請年月日 平成 12 年 3 月 21 日

審査結果 本剤に関し、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、承認して差し支えないと判断する。

効能・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
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）
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）
3～6 は内服製剤のみが有する効能。
(下線部が今回追加分)

用法・用量 (サンディミュン注射液の場合)
本剤は日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液で 100 倍に希釈して点滴静注する。
1. 腎移植、骨髄移植、心移植 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 3～5mg/kg を投与する。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。
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 4～6mg/kg を投与する。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。

(サンディミュン内用液・カプセル及びネオーラル内用液・カプセルの場合)

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9~12mg/kgを1日1回又は2回に分けて(ネオーラルの場合1日2回に分けて)経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4~6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

2. 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6~12mg/kgを1日1回又は2回に分けて(ネオーラルの場合1日2回に分けて)経口投与し、3~6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

3. 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14~16mg/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5~10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

4. 心移植 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10~15mg/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2~6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

6. ベーチェット病の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日1回又は2回に分けて(ネオーラルの場合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1~2mg/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。

7. 乾癬の場合

通常、1日量5mg/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ヵ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/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。

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 ヶ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 1.5mg/kg を投与する。また、小児の場合には 1 日量 2.5mg/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 3mg/kg を投与する。また、小児の場合には 1 日量 5mg/kg を投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 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。

- 1) 臓器移植患者に投与する際には、過量投与により副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は 1 ヶ月に 1 回を目安に測定し、投与量を調節すること。
- 2) ベーチェット病、乾癬、再生不良性貧血及びネフローゼ症候群患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1 ヶ月に 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。

(2) 臓器移植において、3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。

- (3) 再生不良性貧血患者に投与する際には 8~16 週間を目安とし、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。
- (4) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1~3 カ月であらわれるが、3 カ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (5) ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。

(下線部が今回追加分)

審査報告（1）

平成 12 年 10 月 3 日

1. 申請品目

[販売名]	サンディミュン注射液、同内用液、同カプセル 25mg、同カプセル 50mg、ネオーラル内用液、同 10mg カプセル、同 25mg カプセル、同 50mg カプセル
[一般名]	シクロスポリン
[申請年月日]	平成 12 年 3 月 21 日
[申請者]	日本チバガイギー株式会社
[剤型・含量]	注射液：1 アンプル（5mL）中にシクロスポリンとして 250mg 含有（サンディミュン注射液） 内用液：1 瓶（50mL）中にシクロスポリンとして 5.0g 含有（サンディミュン内用液、ネオーラル内用液） カプセル剤：1 カプセル中にシクロスポリンとして 10mg（サンディミュンカプセル 10mg、ネオーラル 10mg カプセル）、25mg（サンディミュンカプセル 25mg、ネオーラル 25mg カプセル）、50mg（サンディミュンカプセル 50mg、ネオーラル 50mg カプセル）含有
[申請時の効能・効果]	1.腎移植における拒否反応の抑制 2.骨髄移植における拒否反応及び移植片対宿主病の抑制 3.肝移植における拒否反応の抑制 4. <u>心移植における拒否反応の抑制</u> 8.ベーチェット病（眼症状のある場合）（除注射剤） 9.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（除注射液） 10.再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆（除注射剤） 11.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）（除注射剤） （下線部が今回追加）
[申請時の用法・用量]	

注射液

本剤は日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液で 100 倍に希釈して点滴静注する。

1.腎移植、骨髄移植、心移植 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 3～5mg/kg を投与する。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。

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 4～6mg/kg を投与する。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。

内用液及びカプセル剤

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 9～12mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて（ネオーラルの場合 1 日 2 回に分けて）経口投与し、以後 1 日 2mg/kg ずつ減量する。維持量は 1 日量 4～6mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。

2.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 6～12mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて（ネオーラルの場合 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。

3.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 14～16mg/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 5～10mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。

4.心移植 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 10～15mg/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 2～6mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。

5.ベーチェット病の場合

通常、シクロスポリンとして 1 日量 5mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて（ネオーラルの場合 1 日 2 回に分けて）経口投与を開始し、以後 1 カ月毎に 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。

6.乾癬の場合

通常、1 日量 5mg/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 1mg/kg ずつ減量し、維持量は 1 日量 3mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。

7.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 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。また、罹患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。

8. 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 1.5mg/kg を投与する。また、小児の場合には 1 日量 2.5mg/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 3mg/kg を投与する。また、小児の場合には 1 日量 5mg/kg を投与する。

(下線部が今回追加)

[特記事項]

医薬品輸入承認事項一部変更承認申請

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

シクロスポリン (CsA) は、真菌の一種である *Tolypocladium inflatum Gams* の培養液中から 1970 年代に発見・単離された 11 個のアミノ酸からなる環状ポリペプチドである。CsA は主として T 細胞に対し特異的かつ可逆的に作用し、細胞内のシクロフィリンと結合することにより、インターロイキン-2 遺伝子の転写活性を抑制し、強力な免疫抑制作用を示すと考えられている。

CsA を有効成分とする免疫抑制剤サンディミュン (SIM) は、1983 年にスイス、米国、英国等で承認された。それまでのステロイドとアザチオプリンのみによる免疫抑制療法に比し、臓器移植における生着率の大幅な上昇をもたらした。臓器移植における免疫抑制療法の中心的な薬剤となった。その後、CsA の吸収の安定化を図った製剤であるネオーラル (NEO) が開発され世界各国で承認を取得している。現在、SIM 及び NEO は世界約 80 カ国において使用されている。移植についての効能は、海外主要国において心臓、心肺、肺、膵臓、肝臓、腎臓等の臓器移植や骨髄移植が承認されている。

一方、国内においては 1985 年に SIM が腎移植、骨髄移植を効能として承認され、その後肝移植等の効能が追加されている。また、NEO も 2000 年に同様の効能を取得している。

他方、本邦では 1997 年に「臓器の移植に関する法律」が施行され、脳死下での種々の臓器移植が法律上可能になったことから、心臓、肺、肝臓、膵臓等の移植が今後本格的に実施される状況になっているが、SIM と NEO は諸外国で承認されている心臓、肺、膵臓等の臓器移植に関する適応を本邦では現時点で有していない。今後、国内でも臓器移植の施行例が増加し、本薬については既承認の効能に含まれない臓器の移植においても投与が必要

になると予想されること、また、海外でこれら臓器の移植を受け帰国した患者の多くで CsA による免疫抑制療法が行われていることを考え併せれば、我が国の移植医療における環境整備の一環として本効能の追加は急務と考えられる。また、日本移植学会は、移植において使用される免疫抑制剤については、海外等の臨床成績から、これらの薬剤の臨床上的有用性は確立されていると考えており、これらの免疫抑制剤の臨床成績を評価し、関係企業からの移植効能追加のための承認申請を促し、できるだけ早期に承認することを要望している。こうした学会からの要望がなされているなど移植を巡る状況を踏まえ、一部変更承認申請が行われたものである。

ホ. 薬理作用に関する資料

本効能追加申請においては、新たに実施された試験結果は提出されておらず、申請効能に係る公表論文を参考資料としている。

参考資料によると、本薬は、心移植についてはラット (5mg/kg/日皮下投与)、ブタ (25mg/kg/日、2日間筋肉内その後経口投与) 及びサル (25、50mg/kg/日筋肉内投与) において

拒絶反応を抑制し、生着期間を延長させ

た。

審査センターは、これらの公表論文を資料とした採択経緯について説明を求め、その妥当性を確認した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1. 提出された臨床試験結果の概略

今回提出された臨床試験結果は全て参考資料として提出された。本申請にあたって新たな臨床試験は行われていない。主として、文献 (公表論文、教科書等) の検討及び国内外における臨床使用経験 (過去の臨床試験を含む) が、臓器毎にまとめられた。

1-1 海外における検討

1-1-1 心移植

(1) 心移植の概略

心移植は、1967年に Barnard ら (Barnard CN S.Afr.Med.J., 41:1271,1967) により、同種同所性心移植として、初めて臨床で実施された。International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) の 1998 年年次報告 (Keck BM et al., Clinical Transplants, 1998, 39, 1998) によれば、米国の心移植施行件数は 27736 例、米国以外の国々では 19395 例である。心移植の適応となる患者は、「従来の治療法では救命ないし延命の期待が持てな

い重症心疾患で、①拡張型心筋症、及び拡張相の肥大型心筋症、②虚血性心筋症、③その他心移植の適応を関係学会の専門家により承認された心臓疾患」を有する患者と定義されている。同報告によれば、1年生存率は免疫抑制剤としてのCsAが登場するまでの1968～1979年に移植施行した患者では51.2%であったのに対し、1997年に移植された患者においては83.2%、5年生存率は、1968～1979年では28.1%で、1993年では66.0%と、飛躍的に生存率の成績が向上して来た。また、移植後の長期に渡る生存率は、29.5%であった。1994年から1997年までに移植した患者において、CsAはおよそ90%の患者で使用されていることが示され、心移植後の維持期免疫抑制療法の標準的使用法は、CsA、アザチオプリン(Aza)、プレドニゾロン(Pred)の3剤療法であることが示唆された。一方、ヨーロッパを中心とする米国以外での成績は、1年生存率が1968～1979年に移植した患者では38.3%、1996年に移植した患者では77.5%と、米国と同様の傾向を示した。また、移植後14年間の長期成績では、32.5%の生存率であった。

(2) 海外におけるCsAの使用法

海外の心移植の専門施設のうち、CsAを主剤とした免疫抑制療法を行なっている3施設について、免疫抑制療法及びその使用成績が示された。

ミネソタ大学 (Olivari MT et al. Circulation 82:IV276,1990)

ミネソタ大学で1983～1988年に実施された心移植139例において、免疫抑制療法はCsA、Aza、ステロイドの3剤併用療法で、CsAは術前2時間前に10～12mg/kgを投与開始され(途中から、移植前の血清クレアチニン値により用量変更され、血清クレアチニン値1.8mg/dL未満では6mg/kg、血清クレアチニン値1.8mg/dL以上では4mg/kgとされた)、その後、1日2回で2～6mg/kg/日を投与された。その後は全血トラフ値により用量調節され、目標トラフ値は移植後6カ月までが200ng/mL、移植後6カ月以降は100ng/mLとされた。生存率は、1年で92%、3年で85%、5年で78%であった。急性拒絶反応は21例で25回認められた。移植後合併症としてウイルス感染症や血圧上昇がみられたが、腎機能は比較的良好であったとされている。

テキサス心臓研究所 (Frazier OH et al. Ann.Thorac.Surg. 45:129,1988)

1982～1987年に実施された200例の心移植患者について検討された。初期にはCsA及びステロイドの2剤併用療法が、1985年以降は55歳以上の患者にはAzaを加えた3剤併用療法が採用された。CsAは、術前には10mg/kgを経口投与、術後30日間は目標血清トラフ値150～200ng/mL、移植1年後は目標血清トラフ値を100ng/mLとして、用量調節された。拒絶反応は60歳以上の患者(14%)では1.2回/人で、60歳未満の患者では1.7回/人であった。また、1年生存率は60歳以上の患者で83%、60歳未満の患者で75%であった。

ワシントン大学 (Bolman RM et al. Ann.Thorac.Surg.45:192,1988)

1985年以降に心移植が実施された59例について検討された。免疫抑制療法はCsA、Aza及びステロイドの3剤併用療法が採用された。CsAは移植前は10～12mg/kgで投与開始され、以後は目標トラフ値(全血)を200～300ng/mLとして用量調節された。全症例の1年

生存率は 87% で、拒絶反応の発現を認めなかった患者が 50%、また、術後 1 年間に感染症に罹患しなかった患者は 56% であった。

(3) 臨床試験成績

2 本の臨床試験の結果が示された (Keogh A et al., J. Heart Lung Transplant., 11;550, 1992、Eisen HJ et al., Transplantation, 68;663, 1999)。

SIM と Aza の 2 剤併用療法と、ステロイドを加えた 3 剤併用療法の臨床効果及び安全性が、プロスペクティブ無作為化試験 (Keogh A J. Heart Lung Transplant., 11;550, 1992) により検討された。本試験は 1986~1989 年にオーストラリアのセントビンセント病院で実施された。SIM は、移植導入期には経口 4~6mg/kg/日、維持期には経口 4~12 mg/kg/日 が投与された。3 剤併用療法群に 59 例、2 剤併用療法群に 53 例、計 112 例が組み込まれた。2 剤併用療法群のうち 25 例 (47%) は維持療法にステロイド剤が追加された。その理由は、拒絶反応 19 例、腎機能障害 2 例、左室駆出分率減少 2 例、Aza の過敏症 1 例、全身エリテマトーデスの疑い 1 例であった。一方、ステロイド剤を離脱した患者は、主にステロイド剤の副作用や感染症により中止した場合であったが、両群で合わせて 10 例に認められた。生存率は、3 剤併用療法群の 2 年及び 5 年生存率が、86% 及び 82%、2 剤併用療法群の 2 年及び 5 年生存率が、ともに 85% であった。拒絶反応の発現は、移植後 3 カ月までは 3 剤併用療法群の方が有意に少なかったが、3 カ月以降では両群で有意な違いはなかった。抗ヒト胸腺細胞 γ 免疫グロブリン (ATG) 又は muromonab-CD₃ (OKT3) の投与を必要とした拒絶反応、あるいはステロイドパルス療法に抵抗した拒絶反応の発現は、3 剤併用療法群で有意に少なかった。細菌又はウイルスによる感染症の発現率は、両群間で差は認められなかった。3 年経過時には、3 剤併用療法群の方が降圧剤を要する症例が有意に多く認められた。また、移植後 3 年時のステロイド剤を維持療法に加えている症例では、血清コレステロール値が有意に高かった。移植後の合併症は、両群で特に違いはなく、腎機能に関しても、平均血清クレアチニン値の推移は両群間で有意差はみられなかった。以上より、有効性の観点からは、移植後 3 カ月までは 3 剤併用療法の方が重篤な拒絶反応の発現が少なかったが、安全性の面からは、血圧、血清脂質値の異常などの問題が起こることから、維持期においてはステロイドからの離脱などの検討が必要であるとされた。

SIM では、薬物動態学的に吸収のばらつきが大きく、臨床的に影響を及ぼす可能性が懸念されたため、安定した吸収が得られるように製剤に改良を加えた NEO が開発された。新規心移植患者において、SIM と NEO を同用法・用量で 6 カ月間投与した二重盲検群間比較試験 (Eisen HJ et al., Transplantation, 68;663, 1999) が、アメリカ・テンプル大学他合計 24 施設で実施された。両群とも CsA、Aza、Pred の 3 剤併用療法を標準とし、ATG、抗ヒトリンパ球免疫グロブリン (ALG)、OKT3 による導入期の投与方法は各施設に任された。CsA は両群ともに、術前は 5~10mg/kg を経口投与、術中・直後は 1~3mg/kg/日を静注、以後は血中トラフ値で調節し、目標トラフ値は術後 6 週までは 325 (275~375) ng/mL、6 週~3 カ月後は 275 (200~350) ng/mL、3~6 カ月後は 225 (150~300) ng/mL とされた。

NEO 群に 188 例、SIM 群に 192 例の計 380 例が組み入れられた。移植後 4 週間では、投与量は NEO 群の方が SIM 群より低用量に推移した。平均投与量は移植後 4 週間で NEO 群が 5.69mg/kg/日、SIM 群が 6.17mg/kg/日と、両群間で有意差が認められた。移植後 6 カ月間の生存率は、NEO 群 93.1%、SIM 群 92.7%であった。生着率は生存率と同じであった。グレード 3A 以上の拒絶反応発現率は、NEO 群 42.6%、SIM 群 41.7%であった。ATG 又は OKT3 などの投与を要した拒絶反応発現率は、NEO 群 5.9%、SIM 群 14.1%と有意差がみられた。また、女性の患者において、NEO 群の方がグレード 3A 以上の拒絶反応の発現が有意に少なかった。腎機能については、血清クレアチニン値が上昇した患者の比率と平均値の推移に関して、両群間で差は認められなかったが、NEO 群で移植 1 週後に高値を示した。移植 1 週後以降では平均血清クレアチニン値の推移は両群間で差が認められなかった。有害事象としては、両群ともほぼ術後 1 週間以内に、主に軽度な感染症及び消化器症状がみられた。感染症の発現例数は、SIM 群に有意に多かった。移植後リンパ増殖性疾患の発現は、両群共に認められなかった。臨床検査値異常は、NEO 群で、高ビリルビン血症、高尿酸血症が軽度ながら認められた。以上より、安定した血中薬物動態を示す NEO 群の方が若干ではあるが、有効性、安全性ともに良好にコントロールされることが示唆されたとされた。

1-2 国内における臨床使用成績

国内で移植した症例では、心移植 3 例（脳死移植）全例に NEO が

投与されていた。

小腸移植は 2 例実施されているが、FK506 が投与されており、CsA 投与例はなかった。海外に渡航して移植を受けた例では、心移植 44 例のうち現在生存している 34 例中 29 例に SIM が、肺移植 6 例中 3 例に NEO が、2 例に SIM が投与されていた。膝及び小腸移植については、海外渡航例の詳細は示されなかった。

1-2-1 SIM の市販後調査成績

CsA の市販後調査成績中、適応外使用として 4 例の心移植患者の調査票が入手された。4 例のまとめでは、CsA の血中トラフ値は導入期では 200～600ng/mL、維持期では 100～400ng/mL の範囲であった。拒絶反応は 4 例中 3 例にみられたが、概ねステロイドパルス療法で治癒した。感染症は、1 例に尿路感染症がみられた。別の 1 例では CMV 抗体価上昇がみられたが、感染の徴候はみられなかった。副作用は 4 例 9 件にみられたが、高度あるいは重篤な症状はみられなかった。移植後 1 年において、4 例とも移植心は生着し、患者は生存していた。なお、1999 年 2 月の時点で 3 例は生存していたが、1 例は移植後 8 年で悪性リンパ腫のため死亡していた。

1-2-2 その他の心移植 での使用状況

1999 年 2 月までに海外渡航して心移植を受けた症例 44 例の実測生存率は、1 年で 95.5%、3 年で 89.5%、5 年で 77.0%であった。現在生存する 34 例中 32 例が NYHA 心機能分類で I 度に回復していた。

1-3 安全性

1-3-1 海外における CsA 製剤の重篤有害事象

海外における CsA 製剤の臨床試験報告及び自発報告の中で、厚生省に報告された有害事象が示された。報告対象となった有害事象は 458 例 1101 件で、発現件数の多い症状は、悪性リンパ腫 (29 件)、発熱 (21 件)、敗血症 (19 件)、頭痛 (14 件)、高血圧 (13 件)、血中クレアチニン値上昇 (12 件)、肺癌 (12 件)、皮膚悪性腫瘍 (11 件)、胸痛 (11 件)、心筋梗塞 (10 件)、胆管狭窄 (9 件)、冠動脈疾患 (8 件)、脳出血 (8 件)、肝機能検査異常 (8 件)、痙攣 (8 件)、嘔吐 (8 件)、血小板減少 (8 件)、脳血管障害 (7 件)、骨髄浮腫 (7 件)、腹痛 (7 件)、呼吸不全 (7 件)、ウイルス感染 (7 件)、薬物相互作用 (7 件) などであった。これらのうち、胸痛、心筋梗塞、胆管狭窄、冠動脈疾患、脳出血/脳血管障害、呼吸不全は現在のところ、CsA 製剤の国内の「使用上の注意」並びに海外のコアデータシートに反映されていない。また、海外の PSUR (1996~1998 年) より、トログリタゾン、セントジョンズワート含有製剤及びクラリスロマイシンとの薬物相互作用は次回のコアデータシート改定時に含める予定であるとされた。また、高血糖及び女性化乳房は次回のコアデータシート改定時に含めることを再評価する予定であるとされた。また、有害事象として報告数の多い腫瘍については、国内において特別調査として「腫瘍に関する調査」が 1992 年 10 月~1995 年 4 月に実施された。その報告及び海外の PSUR によれば、腫瘍の発生に関して CsA の使用により発現頻度が明らかに高まる傾向は認められなかったとされている。

1-3-2 国内における SIM の副作用

国内において SIM の既承認効能に関して、その承認時及び使用成績調査時の適応症毎の副作用が示された。5%以上にみられた症状は、多毛 (承認時 10.41%、市販後 5.09%) 及び腎障害 (承認時 5.99%、市販後 5.09%) であった。

1-3-3 国内における NEO の臨床試験における副作用

NEO の臨床試験で得られた副作用が示された。評価対象 135 例中副作用発現例は 60 例であった。内容は、血圧上昇 (9.6%)、高血圧 (3.7%)、尿路感染 (3.7%)、帯状疱疹 (3.0%)、多毛 (3.0%) などで、SIM で既知のものであるとされた。臨床検査値異常も、発現した異常は SIM で既知のものであるとされた。また、SIM から NEO への切り換え投与症例における安全性のまとめでも、発現した副作用及び臨床検査値異常は、SIM で既知のものであるとされた。

2. 審査センターでの審査の概要

審査センターにおける審査の経緯について、以下に示す。

用法・用量について、今回申請効能においては概ね既承認の用法・用量の範囲内あるいはそれを下回るものであった。

また、審査センターは、今回の申請においては新たに実施された臨床試験がなく、文献等の検討によるものであることから、使用された引用文献などの資料が適切に選択されたかどうかを知るため、その選択基準や手順について尋ねた。申請者からは、次のような選択基準が示された。一次選択基準として、出来るだけ新しい論文であること、無作為割付或いは二重盲検法を用いた試験成績であること、及び信頼性の高い学術雑誌に掲載されていることの3点が示された。二次選択基準として、CsA の用法・用量が詳細に記載され、免疫抑制療法の処方を検討していること、移植実施経験が豊富で、日本人への移植が行われた施設であることの2点が示された。以上より各申請効能の基本となる文献を選択し、それに最新の疫学データが報告された論文及びNEOを用いた臨床論文が追加された、と回答された。以上の選択手順に関して、審査センターは了承した。さらに、情報提供のため、添付文書案に、今回追加する移植臓器に関する臨床試験成績及びその引用文献について記載された。

今回の申請は、CsA の製剤としてSIM及びNEOの両方についてなされていることから、

審査センターは、医療関係者への情報伝達の方法について尋ねた。申請者からは、SIM と NEO の両製剤について、「添付文書改訂のお知らせ」及び改訂添付文書の配布がなされること、インターネットや医薬関係雑誌の広告などによる情報提供も両製剤について同様に行われることが回答された。その上で、NEO については SIM に比べて吸収を改善した製剤であることから、NEO の投与量に関する注意が SIM における使用上の注意に上乗せされて情報提供されるとされた。以上の回答を審査センターは了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

4. 総合評価

審査センターは、下記の理由により、本剤の申請効能に対する有効性及び安全性は提出された資料より示されたものと考えられ、現時点では申請時の用法・用量を変更することなく本薬の承認は可能であると考ええる。

- ①免疫抑制剤である本薬は、今回申請された効能である臓器移植において、必要不可欠な薬剤である。
- ②本薬の免疫抑制作用については、作用機序が確認されている。
- ③今回の申請効能では、本邦における症例が少ないが、海外における本薬の使用実績から、本薬の移植医療における有効性は示されていると考えられ、また、国内での用量設定試験や他剤との比較試験の実施は困難であると考えられる。
- ④用法・用量についても、海外の使用実績から推測可能であるとともに、血中トラフ値や拒絶反応の出現など、個々の症例の状態に合わせて調節されるものである。
- ⑤本薬の安全性については、海外における使用実績及び国内外における腎移植など既承認の効能による市販後調査などから、推測可能と考えられる。

しかし、国内での用量設定試験や比較対照試験は行われていないので、更なる安全性の確保及び用法・用量の最適化を目指し、適切な使用がなされると共に、市販後の広範な情報収集が必要であると考ええる。

審査報告 (2)

平成 12 年 10 月 26 日

【販売名】	サンディミュン注射液、同内用液、同カプセル 25mg、同カプセル 50mg、ネオーラル内用液、同 10mg カプセル、同 25mg カプセル、同 50mg カプセル
【一般名】	シクロスポリン
【申請年月日】	平成 12 年 3 月 21 日
【申請者】	日本チバガイギー株式会社

1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 本剤の有用性について

今回申請された効能・効果である各種臓器移植において、本剤は必須の薬剤であり、作用機序も確認されていることから、本剤の有用性は認められるとの一致した見解が、専門協議より出された。

2) 本剤の有効性及び安全性について

今回申請された効能・効果について国内での症例は少ないが、海外における成績から本剤の用法・用量の推測が可能であり、安全性については、海外における使用実績及び既承認効能による市販後調査などから推測可能であるとの一致した見解が、専門協議より出された。しかしながら、例えば心移植については拒絶反応が心不全、死亡につながるものであることから、心筋生検等により頻繁に拒絶反応のチェックが必要であるなど、移植患者に対する免疫抑制療法には、専門的知識及び技術が不可欠である。そのため、審査センターは添付文書の冒頭に“臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師またはその指導のもとで行なうこと”とする警告を記載させることとし、専門協議においても、この記載が妥当であるとの見解をえた。

本剤の血中濃度モニタリング (TDM) について、トラフ値よりもピーク濃度で管理した方がより安全ではないかとの意見が専門協議より出された。このことについて申請者に尋ねたところ、本剤の TDM に関する以下のような知見が提出された。トラフ値による TDM は 1983 年の Kahan らの報告以降、全世界的に研究され、現在の TDM が確立された。一方、臨床薬理動態学的研究も盛んに行なわれ、現在ではシクロスポリンの効果と安全性に最もよく相関するのは AUC_{0-12} であると考えられている。しかし、頻回の採血と長時間の患者の拘束を要することから、実地医療での測定は難しく、現在はより採血ポイントを減らして

AUC を推測する方法が研究されている現状である。一方、トラフ値よりもピーク濃度の方がよりよい指標であるとの考えのもとに、シクロスポリン投与2時間後の血中濃度 (C_2) を最高血中濃度のサロゲートマーカーとする方法も研究されている。肝移植患者での検討では、トラフ値での管理に比べ急性拒絶反応の発現がより低くなったとの報告があるが、他の臓器移植患者における検討が必要と考えられる。以上より、申請者は、現時点では多数の臨床経験の蓄積があり、測定が容易なトラフ値による TDM が妥当であると考えられるが、更に研究が進み、本邦の実地医療に導入可能な新たな TDM が確立されれば、直ちに臨床へ導入する方針であると回答し、審査センターは了承した。

3) 市販後調査について

今回の申請は海外データを元にした申請であることから、国内における本剤の有効性、安全性を確認するため、市販後に全例調査が必要であると審査センターは判断し、専門協議においてこの判断が妥当であるとの見解をえた。

2. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、審査報告(1)の「申請時の用法・用量」を変更することなく、本剤を承認して差し支えないと判断した。

衛研発 第 2368 号

平成 13 年 4 月 10 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書（2）

平成 12 年 10 月 26 日衛研発第 3044 号にて審査結果を報告した医薬品サンディミュン注射液、同内用液、同カプセル 25mg、同カプセル 50mg、ネオーラル内用液、同 10mg カプセル、同 25mg カプセル、同 50mg カプセルについて医薬品医療機器審査センターでの追加の審査結果を以下の通り報告する。

審査結果

平成 13 年 4 月 9 日作成

販売名	サンディミュン注射液、同内用液、同カプセル 25mg、同カプセル 50mg、 ネオーラル内用液、同 10mg カプセル、同 25mg カプセル、同 50mg カプセル
一般名	シクロスポリン
申請者名	日本チバガイギー株式会社
申請年月日	平成 12 年 3 月 21 日
審査結果	医薬品医療機器審査センターの審査の結果、今回追加の効能・効果における 本剤の国内使用経験が限られていること、対象患者が少ないことから、再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

平成 13 年 5 月 8 日
医薬局審査管理課

審査報告書（3）

[販売名] サンディミュン注射液、同内用液、同カプセル 25mg、同カプセル 50mg、ネオーラル内用液、同 10mg カプセル、同 25mg カプセル、同 50mg カプセル
[一般名] シクロスポリン
[申請者] 日本チバガイギー株式会社
[申請年月日] 平成 12 年 3 月 21 日

[審査結果]

効能・効果を下記の通りとした上で、承認して差し支えない。

効能・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
(下線部分が今回承認部分)

平成 13 年 4 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における意見を踏まえ、申請された「心移植」のうち、「心移植」については承認して差し支えないが、「」については、提出資料より有効性及び安全性は認められるものの、これらの移植の国内実績が極めて少ないことから、国内症例の集積状況を踏まえて承認すべきと判断したものである。