

審査報告書

平成 18 年 5 月 16 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、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] | ノバルティス ファーマ株式会社（申請時：日本チバガイギー株式会社） |
| [申 請 年 月 日] | 平成 16 年 4 月 28 日 |
| [剤 型 ・ 含 量] | ネオーラル内用液：1 瓶（50mL）中シクロスポリン 5.0g を含有する内用液 ネオーラル 10mg カプセル、同 25mg カプセル又は同 50mg カプセル：1 カプセル中シクロスポリン 10mg、25mg 又は 50mg を含有する軟カプセル |
| [申 請 区 分] | 医療用医薬品（4）新効能医薬品 |
| [特 記 事 項] | 「適応外使用に係わる医療用医薬品の取扱について」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号：厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請 |
| [審 査 担 当 部] | 新薬審査第三部 |

審査結果

平成 18 年 5 月 16 日

- [販 売 名] 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] ノバルティス ファーマ株式会社 (申請時: 日本チバガイギー株式
会社)
- [申請年月日] 平成 16 年 4 月 28 日
- [審 査 結 果]

提出された資料、公表文献等から、難治性全身型重症筋無力症に対する本剤の有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [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、肺移植、膵移植 (は、本審査中に別申請で追加承認)
 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)
 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)
(下線部今回追加)

- [用法・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9～12mg/kgを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. 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。

3.心移植、肺移植、膵移植の場合（ は、本審査中に別申請で追加承認）

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。

4.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。

5.パ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。

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。

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ヵ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。

9. 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5mg/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3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。（下線部今回追加）

審査報告(1)

平成 18 年 4 月 24 日作成

・申請品目

- [販 売 名] 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] ノバルティス ファーマ株式会社(申請時: 日本チバガイギー株式会社)
- [申 請 年 月 日] 平成 16 年 4 月 28 日
- [剤 型 ・ 含 量] ネオーラル内用液: 1 瓶 (50mL) 中シクロスポリン 5.0g を含有する内用液
ネオーラル 10mg カプセル、同 25mg カプセル又は同 50mg カプセル: 1 カプセル中シクロスポリン 10mg、25mg 又は 50mg を含有する軟カプセル
- [申 請 時 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、肺移植
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)
7. 関節リウマチ(安全性の観点からメトトレキサートの投与が困難な場合)
8. 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)
- [申 請 時 用 法 ・ 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9~12mg/kgを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、肺移植の場合

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。

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。

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ヵ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。

9. 関節リウマチの場合

通常、シクロスポリンとして日量2.5mg/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。ただし、日量4mg/kgを超えないこと。

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日量5mg/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3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

・提出された資料の概略及び審査の概略

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（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 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（本薬）は、1970年にサンドファーマ社（スイス・現ノバルティスファーマ社）により、ノルウェーの土壤中に存在する真菌の一種である *Tolypocladium inflatum* Gams の培養液中から抗菌作用を有する代謝物の混合体として抽出され、1972年には免疫応答を抑制する働きを持つことが明らかになっている。

本薬を有効成分とする薬剤としてはサンディミュンが既に本邦において1985年11月に注射剤及び内用液で腎移植における拒否反応の抑制、骨髄移植における拒否反応及び移植片対宿主病の抑制に対して承認されているが、本薬は脂溶性であることから、吸収時に消化管内の胆汁酸分泌量や食事内容による影響を受けやすく、本剤はマイクロエマルジョンにより改良された製剤である。

本剤は、本邦において内用液、カプセル共に2000年3月に承認され、腎移植、肝移植、心移植、肺移植及び脾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（眼症状のある場合）、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、再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆、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）に対して承認されている。なお、本剤の内用液及びカプセルは、2006年2月現在でそれぞれ95ヶ国及び103ヶ国で承認されている。

今般、日本胸部外科学会及び日本呼吸器外科学会から、本剤を難治性の重症筋無力症（Myasthenia Gravis、MG）に対して早期に承認するよう厚生労働大臣宛に要望書が平成14年9月1日に提出され、これを踏まえて申請者は文献調査等を実施して検討し、本剤の難治性MGに対する本剤の有効性及び安全性は広く認められていると考え、平成11年2月1日付研第4号及び医薬審第104号（厚生省、健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審

査管理課長通知)に基づく承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本申請は、当初、関節リウマチと全身型 MG の効能・効果を追加するというものであったが、関節リウマチについて機構は、本邦における有効性及び安全性を評価しうる成績が不十分であり、承認は困難と判断し申請者に検討を求めたところ、関節リウマチの効能・効果に関する申請については取下げられることとなった。したがって、本審査報告では全身型 MG に対する審査について記載している。

本申請は効能追加に係るものであり、「物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料」及び「非臨床に関する資料(薬物動態及び毒性に関する資料)」は提出されていない。また、「臨床に関する資料」で、関節リウマチでの臨床試験結果については参考資料として添付されることとなった。

また、薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律(平成 14 年法律第 96 号)の施行(平成 17 年 4 月 1 日)に関連して、本剤の製造販売承認を日本チバガイギー株式会社からノバルティス ファーマ株式会社に承継することとなり、本申請に関する申請者についてもノバルティス ファーマ株式会社へ変更することとなった。

2. 非臨床に関する資料

() 薬理試験成績の概要

本申請では、薬理作用に関する新たな試験は実施されておらず、公表論文が参考文献として提出された。

・効力を裏付ける試験

[提出された資料]

4.3-1: Drachman DB et al, *Clin Immunol Immunopath*, 34: 174-188, 1985

Torpedo californicus (ゴマフシビレエイ)の発電器官から調製したアセチルコリンレセプター (AChR) を、雌性ラットの皮内、皮下に投与し、重症筋無力症 (Myasthenia Gravis, MG) を惹起させたモデルにおいて、MG 進展に対する本薬の抑制効果が、抗 AChR 抗体 (異種タンパク質に対する抗体・自己抗体) の力価を指標として検討された。

初回免疫時 (AChR 400×10^{-12} mol) に本薬を投与開始したとき、短期投与 (本薬 25 mg/kg/日 8 日間投与後、20 mg/kg/日で 13 日間投与) では本薬投与期間中、抗 *Torpedo* AChR 抗体価 (T 価) 及び抗 rat AChR 抗体価 (r 価) は常に低値を示したが、本薬投与終了後は T 価及び r 価ともに漸増した。長期投与 (本薬 23 mg/kg/日で 1 週間投与後、11.4 mg/kg/日で 11 週間投与) では、本薬投与群は T 価及び r 価は低値で推移したが、本薬非投与群では 8 週で最高値を示し、その後漸減した。

力価減少時に本薬を投与した場合 (AChR 140×10^{-12} mol を投与した 1 ヶ月に AChR 200×10^{-12} mol を投与し、その 21 日後から本薬 23 mg/kg/day で 11 日間投与) には、非投与群と比較して本薬投与群で T 価は有意に低下した。力価安定時に本薬を投与した場合 (AChR 430×10^{-12}

molを投与した5週間後から本薬22 mg/kg/dayで6日間投与し、その後13.2 mg/kg/dayまで減量して21日目まで投与)には、非投与群と比べ、本薬投与群でT価は投与開始時に比べ50%以上有意に低下した。

中等度の追加免疫量で本薬を投与した場合(AChR 400×10^{-12} mol投与した12週間後にAChR 200×10^{-12} molを投与し、本薬24 mg/kg/dayで投与を開始しその後本薬9.5 mg/kg/dayで12週間投与)には、本薬非投与群ではT価が上昇したが、本薬投与群では投与期間中漸減し、投与終了後も非投与群と比較して低値を維持した。なお、高度の追加免疫量で本薬を投与した場合(AChR 430×10^{-12} molを投与した4ヶ月後に、フロイントの不完全アジュバントと混合したAChR 400×10^{-12} molを投与し、本薬21 mg/kg/dayで投与を開始し、その後本薬12.7 mg/kg/dayで3週間投与)には、T価は完全に抑制されず、非投与群と同様に推移した。

以上から申請者は、MGは、神経筋シナプスのAChRに対し特異的に感作されたヘルパーT細胞依存的に産生された自己抗体を原因とする自己免疫疾患であり、本薬はカルシニューリンインヒビターとしてT細胞の活性化及び増殖を抑制する作用を有しており、MGモデルラットにおいて、本薬が初回免疫時、免疫応答進行時及び追加免疫時のいずれにおいても、異種タンパク質に対する抗体反応等を抑制したことから、MGに対する本薬の有用性が示唆されたと考える旨を説明した。

機構は、本申請で提出された資料は公表文献のみであるが、本薬の免疫抑制作用等は広く知られていること、類薬であるタクロリムスが既にMGに対して承認されていることなども踏まえると、薬理的に特に大きな問題はないと考えるが、MGに対する本薬の有効性及び安全性については臨床試験成績も踏まえて判断する必要がある。

3. 臨床に関する資料

() 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概要 >

本申請では、重症筋無力症(Myasthenia Gravis, MG)患者に対する新たな臨床試験は実施されず、シクロスポリン製剤を用いた既存資料及び公表論文、ガイドライン等が参考資料として提出され、主な内容は下記のようなものであった。

(1) 国際的に標準とされる教科書

1) Harrison's Principles of Internal Medicine (16th edition) McGraw-Hill, 2522, 2005(5.4-57)

シクロスポリンはアザチオプリンとほぼ同等の効果を示し、MGの管理での使用頻度が高まっている。作用発現はアザチオプリンよりも速い。シクロスポリンは単独で使用することも可能であるが、通常はステロイド剤の補助としてステロイド剤の用量を減量するために使用される。シクロスポリンの通常用量は4~5 mg/kg/dayで、等量ずつ二分割して投与される。シクロスポリンの副作用には高血圧と腎毒性があり、慎重な観察が求められる。シクロスポリンの血中濃度は夕方の投与から12時間後に「最低値(トラフ)」となる。150~200 ng/mLの濃度範囲で治療効果を発揮する。

2) Adams and Victor's Principles of Neurology. (8th edition) McGraw-Hill, 1250-1264, 2005 (5.4-21)

シクロスポリンの臨床効果はアザチオプリンとほぼ同じであるが、シクロスポリンの方が作用発現は速く、1ヶ月間ないし2ヶ月間で効果を示す。1日量は約6 mg/kgで、これを二分割投与するが、重篤な副作用（高血圧，腎毒性）があり、費用もかかるため、現時点ではさほど頻繁には使用されていない。

3) Myology (3rd edition) McGraw-Hill , 1755-1790, 2004 (5.4-22)

20例のMG患者を対象とした比較臨床試験、対照群を設定しない試験等によりシクロスポリンの有効性が明らかにされた。初回投与量は5 mg/kg/dayで、その後はトラフ血中濃度が100～150 ng/mLに維持されるように用量が調節され、最大の改善に達したならば、改善を維持するのに必要な最低濃度にまで投与量を減量した。対象とした患者の1/3近くで腎毒性が認められ（そのほとんどが高齢者）、5例は腎毒性のために投与中止となった。6例に癌が発症した。MGに対するシクロスポリンの有用性を制限する因子としては、費用、腎毒性、長期投与時の高血圧、悪性疾患のリスクが挙げられる。

(2) 重症筋無力症に関する総説

[提出された資料]

5.4-23: Schwendimann RN et al. Management of Myasthenia Gravis. *Am J Ther*, 12: 262-268, 2005

5.4-24: Afifi AK, Myasthenia gravis from Thomas Willis to the present, *Neuroscience*. 10(1): 3-13, 2005

5.4-25: Keesey JC, Clinical evaluation and management of myasthenia gravis, *Muscle Nerve*, 29: 484-505, 2004

5.4-26: Saperstein DS et al, Management of Myasthenia Gravis, *Semin Neurol*, 24(1): 41-48, 2004

5.4-27: Wolfe GI et al, Treatment Review and Update for Myasthenia Gravis, *J Clin Neuromuscul Dis*, 6: 54-68, 2004

5.4-28: Ciafaloni E et al, Treatment of myasthenia gravis: current practice and future directions, *Expert Rev. Neurotherapeutics*, 2(5): 743-748, 2002

本剤についての記載は様々ではあるが、二重盲検プラセボ対照比較試験を含むいくつかの試験で有効性が示されていること、ステロイド及びアザチオプリンに治療抵抗性の患者で使用されること、アザチオプリンよりも効果の発現が早いこと、投与量としては3～6 mg/kg/日を1日2回に分けて投与すること、血中トラフ値の記載があるものでは100～150 ng/mLとすること、腎毒性、高血圧、悪性腫瘍の発現等に注意が必要であること等が記載されている。

(3) 国内外のガイドライン

1) A practical guide to myasthenia gravis, Myasthenia Gravis Foundation of America, 1997 (5.4-2)

臓器移植で使用される用量の3分の1の用量が臨床試験では使用されている。プレドニゾンを使用していない試験では、副作用に耐えられる患者の中に有意に症状の改善が見られた。副作用として、血圧上昇、頭痛、多毛がある。

2) 重症筋無力症の治療ガイドライン(日本神経治療学会、2002)(5.4-1)

シクロスポリンの用法・用量は、5 mg/kg/日 を2回に分けての服用するのが標準であるが、腎障害と高血圧に注意が必要で、血中濃度(トラフ値)を100~200 ng/ml に維持する。血清クレアチニンや血圧が上昇すれば減量する。トラフ値が100 ng/ml 以下になれば3~4週ごとに1 mg/kg/日増加させる。副作用は、特に腎毒性、高血圧に注意が必要である。その他の副作用として、感染症、肝障害、頭痛、多毛、歯肉肥厚、てんかん、振戦、水分貯留、脳症、アナフラキシー、リンパ腫などがある。

(4) 臨床報告等

本邦のガイドラインに引用され、エビデンスレベルが b(少なくとも一つのランダム化比較試験による)及び b(少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究による)と評価されている公表文献が提出された。

1) Tindall RSA et al, A Clinical Therapeutic Trial of Cyclosporine in Myasthenia Gravis, *Ann NY Acad Sci*, 681: 539-551, 1993 (5.4-3)

中~高用量のステロイド継続投与によっても著明な臨床症状を有するステロイド依存性の全身型MG患者を対象とし、シクロスポリンの有効性を検討するため、プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は、本剤5 mg/kg/日(1日2回服用)より投与を開始し、午前中の血中トラフ濃度が300~500 ng/ml、血清クレアチニン2.0 mg/dl未滿になるように用量を調節した。投与期間は6ヶ月で、本試験終了後には、本剤群のみ非盲検下での3年間の長期投与試験に移行した。患者年齢、性別、疾患重症度(QMGスコア)、抗AChR抗体価、ステロイド投与量及び前治療(胸腺摘出術)に関して、両群間に有意な差は認められなかった。試験開始前にほとんどの症例で胸腺摘出術が施行されており(症例数は文献中に記載なし)、ステロイド投与の平均投与期間はシクロスポリン群が39.8ヵ月、プラセボ群が36.9ヵ月。全例ステロイド投与量を30 mg未滿/隔日に減量することを2回以上試みたが成功していなかった。

総投与と症例数は、シクロスポリン群が20例、プラセボ群が19例であり、シクロスポリン群で1例が有害事象(感染NOS)により、プラセボ群で3例が効果不十分で投与を中止した。

主要評価項目は、以下の3項目であり(QMGスコア減少値、抗AChR抗体価減少率(%)、ステロイド投与量減少率(%))で、全ての患者が投与6ヵ月後に達するか、早期のエンド

ポイント（効果なしあるいは有害事象による中止）に達した時点で解析された。その結果、QMG スコア減少値及び抗 AChR 抗体価減少率（％）では、シクロスポリン群でプラセボ群よりも有意な改善が認められた。一方、ステロイド投与量減少率（％）については、プラセボ群よりもシクロスポリン群で、より大きな減少が認められたが有意差は認められなかった。その理由として、継続して実施された 3 年間の長期投与試験でステロイド減少効果は 12 ヶ月～24 ヶ月に認められており、6 ヶ月の評価期間では群間差を十分に検出できなかったためと考えられている。

| 評価項目 | Placebo 群 | | | シクロスポリン群 | | | p 値 (検定方法) |
|------------------------|-----------|------|-----------------|----------|------|---------------|--------------------------|
| | 最小値 | 最大値 | mean±SD | 最小値 | 最大値 | mean±SD | |
| QMG スコア減少値* | -10.0 | 4.0 | -0.79 ±3.74 | -3.0 | 17.0 | 3.55 ±4.68 | 0.004 (Wilcoxon 2 標本) |
| 抗 AChR 抗体価 減少率（％）** | -540 | 63.6 | -28.1 ±130.8 | -77.8 | 100 | 34.8 ±42.4 | 0.01 (ANOVA) |
| ステロイド投与量 減少率（％）** | 0.0 | 100 | 29.6 ±33.5 | 0.0 | 100 | 43.2 ±27.3 | 0.12 (ANOVA) |

*：投与前 - 投与後；+ 値は投与前に比して減少したことを示す。

**：(投与前 - 投与後) / 投与前×100；+ 値は投与前に比して減少したことを示す。なお、抗 AChR 抗体価減少率は、測定値の対数を用いた。

有害事象（因果関係は記載されていない）は、シクロスポリン群で 50 %（10/20 例）、プラセボ群で 52.6 %（10/19 例）に認められたが、有害事象は 6 ヶ月間に、悪心、高血圧 NOS、頭痛、感染 NOS、錯感覚 NEC、歯肉肥厚、味覚障害、多毛症及び減量を必要とした動悸が認められたが、両群間に有意差は認められなかった。血圧については、対象症例の多くで試験開始時に主に併用しているステロイドによる高血圧が認められ、試験開始時から降圧剤を服用していた。試験開始後、収縮期又は拡張期の血圧上昇が両群にみられたが、Ca 拮抗薬の追加、治験薬の減量又はそのいずれかにより容易に管理できた（ただし、これらの記載は具体的な症例数は示されていない）。

シクロスポリン群のうち 18 例が最長 3 年間の長期投与に移行した。11 例（55 %）で投与が中止され、内訳は、プロトコール違反 3 例（15 %）、腎毒性 2 例（10 %）、頭痛及び精神症状 2 例（10 %）、胃腸症状 2 例（10 %）、感染 1 例（5 %）、効果不十分 1 例（5 %）であった。

以上からより、シクロスポリンの難治性 MG に対する有用性が示唆された。

2) Schalke BCG et al, Immunosuppressive treatment of myasthenia gravis results of double-blind trial ciclosporin A(CSA) versus azathioprine(AZA), *Jikeikai Med J*, 37: 165-169, 1990 (5.4-4)

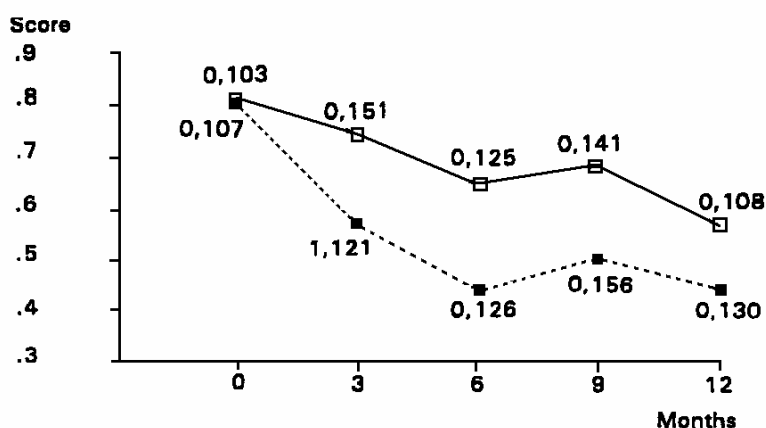
MG 患者におけるシクロスポリンの有効性を検討するために、アザチオプリンを対照として二重盲検並行群間比較試験が実施された。用量・用法は、シクロスポリン群では 5 mg/kg/日より投与を開始し、有害事象の発現あるいは血中濃度(150～600 ng/ml)により用量を調節、アザチオプリン群では 2.5 mg/day と設定され、投与期間は 1 年間と設定された。

総投与症例数は 42 例で、投与 3 ヶ月以内に投与を中止した 2 例（詳細は記載されておらず不明）、妊娠のため投与を中止した 2 例及び服薬不良であった 2 例の計 6 例を除く 36 例（各群 18 例）が解析対象であった。このうち試験組入れ前に 35 例で胸腺摘出術（内訳は、胸腺

濾胞過形成 23 例、胸腺萎縮 10 例、胸腺腫 2 例) が施行されており、免疫抑制薬が使用されていたのは 14 例(アザチオプリン単独 5 例、ステロイド単独 3 例、アザチオプリンとステロイド併用 6 例)であった(なお、各群での内訳は文献中で記載されておらず不明)。

有効性評価項目としては、MG スコア及びピリドスチグミン 1 日量の変化が設定されており、投与前の MG スコア (mean ± SE) は、シクロスポリン群 0.81 ± 0.103、アザチオプリン群 0.82 ± 0.107 であり、下図のように投与後には投与前に比較して両群で有意な改善が認められたが、群間差は認められなかった。

臨床スコアの推移



はシクロスポリン群の平均値、 はアザチオプリン群の平均値、数値は SE 値

また同様に、ピリドスチグミン 1 日使用量の推移においても、投与後には投与前に比して両群で有意な減少が認められたが、群間差は認められなかった。

なお、本資料では有害事象に関して評価されていない。

以上からより、シクロスポリンの MG に対する有用性が示唆された。

(5) ネオーラル を使用したと判断できる、本邦における集計成績

・藤井義敬ら、全身型重症筋無力症の難治症例に対する免疫療法 - シクロスポリンマイクロエマルジョン製剤(ネオーラル®)の有効性と安全性に関する報告 -, *神経内科*, 63: 371-377, 2005 (5.4-20)

機構は、本邦のMG患者に本剤(ネオーラル®)を使用した場合の有用性等を判断できる資料が申請時に提出されていなかったため、これまでに本剤を日本人MG患者に投与した際の有効性及び安全性について可能な限り調査するよう求めた結果、以下のような結果が得られ、追加資料として提出された(審査の概略、「(1)シクロスポリンとマイクロエマルジョン化された本剤との関係について」参照)。

全国 8 施設で 2001 年 4 月 ~ 2005 年 6 月の間に、シクロスポリンマイクロエマルジョン製剤(ネオーラル®)が投与されたMG患者について、レトロスペクティブな調査が実施され、日本人におけるネオーラル®の有効性及び安全性が検討された。本調査では 10 例が対象となり、その内訳は下表のとおりであり、全身型MGの難治症例に該当するものと考えられている。

患者背景

| 症例 No. | 性別 | 年齢 (歳) | 罹病期間 (年) | 胸腺摘 出後 期間 (年) | 胸腺腫合併 の有無 | ネオール使用理由 |
|-----------|----|-----------|-------------|------------------------|--------------|------------------------------|
| 1 | F | 37.1 | 1.1 | 0.9 | 有 | 他薬が効果不十分のため |
| 2 | F | 35.8 | 20.2 | 16.9 | 無 | 他薬が効果不十分のため |
| 3 | F | 66.7 | 6.0 | 5.6 | 無 | 他薬が効果不十分/有害事象のため |
| 4 | F | 44.9 | 0.8 | 1.0 | 無 | 他薬の有害事象のため |
| 5 | F | 1.9 | 1.1 | - | 無 | 他薬の有害事象のため |
| 6 | F | 23.5 | 10.6 | 10.1 | 無 | サンディミュン [®] からの切り替え |
| 7 | M | 57.7 | 5.9 | 5.8 | 有 | サンディミュン [®] からの切り替え |
| 8 | F | 30.7 | 16.7 | 16.6 | 有 | サンディミュン [®] からの切り替え |
| 9 | F | 57.5 | 15.2 | 12.5 | 有 | サンディミュン [®] からの切り替え |
| 10 | M | 28.5 | 14.2 | 1.5 | 有 | サンディミュン [®] からの切り替え |
| Mean | | 38.4 | 9.2 | 7.9 | | |
| SD | | 19.1 | 7.2 | 6.4 | | |

-: 胸腺摘除手術未施行

これら症例での投与期間は 24.5 ± 19.7 ヵ月（最長4.1年）、2年以上ネオール[®]が投与されていた症例は5例で、効果不十分、有害事象（手指のふるえ及び不随意運動）によりそれぞれ1例で投与が中止されていた。

用法は1日2回であり、用量は、臨床効果、臨床検査値、血中トラフ濃度から個々の患者で調節されており、開始投与量は 2.9 ± 2.1 mg/kg/day（0.5～6.0 mg/kg/day）、維持用量は 3.3 ± 1.8 mg/kg/day（1.1～6.0 mg/kg/day）、最終のシクロスポリン血中濃度は 78.7 ± 27.4 ng/ml（47.0～116.6 ng/ml）であった。

有効性は、ADLスコア（重症筋無力症の治療ガイドライン 日本神経治療学会 2002）が改善もしくは併用ステロイドが減量された場合に「有効」と判定、また、サンディミュン[®]からネオール[®]への切替え例ではサンディミュン[®]投与時の効果が維持できた場合を「有効」と判定された。その結果、サンディミュン[®]からの切替え5例を含む8例が「有効」と判定された。なお、サンディミュン[®]からの切替え5例における用量は、投与開始時は 3.0 ± 2.3 mg/kg/day*、終了時は 3.3 ± 2.2 mg/kg/dayと変動は少なく、サンディミュン[®]からネオール[®]への切替えは1:1の比率で実施できることが示唆された。

有害事象は、70%（15件7/10例）に認められたが、死亡例はなかった。重篤な有害事象として胸腺腫1例、食欲不振1例及び呼吸困難1例の計3例が認められ、呼吸困難については因果関係が否定されているが、他の2例について因果関係は不明と判定されている。因果関係が否定できなかった有害事象として9件が認められており、内訳は多毛症3件、腎機能障害2件、食欲不振2件、胸腺腫及び肝機能異常が各1件であった。腎機能障害について、1例は、投与17週後に血清クレアチニンが投与前の0.6 mg/dlから0.84 mg/dlへ、BUNが13 mg/dlから15 mg/dlへと増加し、ネオール[®]の投与が中止され改善した症例であり、もう1例は投与116週後に血清クレアチニンが投与前の0.7 mg/dlから1.3 mg/dlへ、BUNが15 mg/dlから28

*: サンディミュン[®]からの切替え5例について、ネオールの投与量は切り替え前のサンディミュン投与量と同一であることが確認されている。

mg/dlへと増加し、ネオラル[®]が減量され、その後の増悪は認められなかった症例であった。

以上から、ネオラル[®]は全身型MGの難治症例に対して有効な薬剤であり、腎障害などの副作用に注意し、適切に投与量を調整すれば長期投与が可能であることが示唆された。

(6) その他の国内外の臨床報告及び厚生科学研究の調査報告等

本邦のガイドラインに引用されエビデンスレベル (よくデザインされた非実験的記述的研究による。比較試験、相関研究、ケースコントロール研究など) と評価されている公表文献等が提出された。

[提出された資料]

5.4-5 : Bonifati DM et al, *J Neurol*, 244: 542-547, 1997

5.4-6 : Ciafaloni E et al, *Neurology*, 55: 448-450, 2000

5.4-7 : 奥野明之進ら, **免疫疾患に関する調査研究班 平成12年度厚生科学研究報告書**, 71-73, 2001

5.4-8 : Tindall RSA et al, *N Engl J Med*, 316:719-724, 1987

5.4-9 : Goulon M et al, *La Presse Méd*, 18:341-346, 1989

5.4-10 : Antonini G et al, *Clin Neurol Neurosurg*, 92-4:317-321, 1990

5.4-11 : Lavmic D et al, *European J Neurology*, 5, s185-186, 1998

5.4-12 : Khella SL et al, *Neurology*, 54:A394, 2000

5.4-13 : 古玉大介ら, **神経治療学**, 10: 455-459, 1993

5.4-14 : 大村真弘ら, **免疫性神経疾患調査研究班 平成6年度厚生科学研究報告書**, 152-154

5.4-15 : 佐藤晶ら, **日本内科学会雑誌**, 85: 279-281, 1996

5.4-16 : 塩野裕之ら, **日本胸部臨床**, 56: 959, 1997

5.4-17 : 青山晃治ら, **臨床神経学**, 38: 465-467, 1998

5.4-18 : 森野浩太郎ら, **臨床神経学**, 40: 544, 2000

5.4-19 : 西尾智尋ら, **肺癌**, 42: 662-663, 2002

1) 国内のガイドラインに引用された文献

シクロスポリンが投与されたMG患者9例を対象としたレトロスペクティブな調査では、長期投与における臨床的有用性が評価され、本剤は有用であり、特に血漿交換療法を必要とする患者においてコストベネフィットの高い治療と考えられている(5.4-5)。また、シクロスポリンが投与されたMG患者75例を対象としたレトロスペクティブな調査では、6ヶ月以上長期投与された57例中55例で臨床症状又は臨床検査値で何らかの改善が認められている(5.4-6)。

2) その他の国外報告

非盲検下で実施された4試験(5.4-9~5.4-12)の結果から、シクロスポリンの有効性が示唆されている。また、胸腺摘出術あるいはステロイド、他の免疫抑制剤の投与のない患者で、コリンエステラーゼ阻害薬でコントロールできない全身型MG患者20例を対象としたプラセ

ボ対照二重盲検比較試験(5.4-8)でも、シクロスポリンの有効性が示されているが、発症後初期の患者を対象としており、参考的な位置づけと考えられている。

3) その他の国内報告

胸腺摘出術が無効で、大量のプレドニゾロン(プレドニゾロン25 mg/隔日以上)を必要とするか、ステロイドパルス療法を頻回に必要とする難治性MG患者に対するシクロスポリンの効果と長期投与の可能性・安全性が検討され、重篤な有害事象の発現はなく、かつ、臨床効果が維持できる治療法であることが示唆されている(5.4-7)。

また、胸腺摘出術が施行された計9症例での症例報告(5.4-13~5.4-19)では、ステロイド大量療法や、免疫抑制剤、免疫吸着療法、血漿交換療法、大量γグロブリン療法などにより改善が認められなかった場合に、シクロスポリンの投与により、臨床症状の改善や抗AChR抗体価の低下、併用薬剤の減量が可能であったことが示唆されている。

< 審査の概略 >

(1) シクロスポリンとマイクロエマルジョン化された本剤との関係について

日本胸部外科学会及び日本呼吸器外科学会から提出された要望書では、シクロスポリン製剤としてサンディミュン[®]が想定されていたが、今回申請された製剤はネオール[®]であり、サンディミュン[®]とは異なっていること、両製剤のバイオアベイラビリティは異なっており、サンディミュン[®]投与中の患者が本剤に切替える場合には、改めてTDMを実施し、投与量を調整する必要があると考えられることなどから、ネオール[®]を申請の対象製剤とした理由について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、サンディミュン[®]は油性製剤であることから消化管内における胆汁分泌量の差や食事内容により、個体間及び個体内での消化管からの吸収にバラツキが認められ、臨床使用上問題となっていたこと、消化管からの吸収のバラツキを小さくし、AUCとトラフ値の相関性を向上させ、TDMの精度を向上させたネオール[®](本剤)が開発され、本邦では2000年3月に承認されたこと、本剤はサンディミュン[®]に比べ、バイオアベイラビリティが向上しており、本剤へ切替える際に血中濃度の上昇が考えられるが、移植領域及び自己免疫疾患領域ともに、切替え時の使用ガイドライン(それまで使用していたサンディミュン[®]と同一の1日用量でネオール[®]の投与を開始し、4~7日後にシクロスポリントラフ値、血清クレアチニン値、血圧測定を行い投与量を調節する旨、記載されている)を作成し、医療関係者への情報提供を徹底させ、サンディミュン[®]と同一用量の本剤への切替えることで本剤の使用方法は確立されつつあることを説明した。その上で申請者は、MGの患者にシクロスポリン製剤を使用する場合にも、製剤上の問題を改善した本剤を供給すべきと判断したこと、現在サンディミュン[®]を投与しているMG患者が本剤へ切替える場合には、他の疾患の場合と同様に、切替え時の使用ガイドラインを作成し、医療関係者に情報提供する予定であることを説明した。

機構は、既承認の効能・効果(移植領域及び自己免疫疾患領域)及びMG患者における本剤

(ネオール[®])とサンディミュン[®]製剤の使用割合について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2005年1月～11月における、シクロスポリン製剤の全国の病院への納入数量、納入金額(薬価ベースで、医薬品業界データ交換システムを介し特約店より入手したデータ)を基にした売上げ割合は、ネオール[®]製剤(カプセル及び内用液)が90.6%、サンディミュン[®](カプセル及び内用液)が7.4%、サンディミュン[®]注射液が2.0%となっており、シクロスポリン製剤の中では本剤の使用が一般的であったことを説明した。また申請者は、MG患者における使用割合について、シクロスポリンのMG関連の論文を発表している施設、過去に本疾患に対するシクロスポリン製剤の使用に関する問合せがあった施設、全国の営業担当者が通常の営業活動で過去に得た情報をもとにして、主要大学病院及び基幹病院(総計69施設73診療科)で、営業担当者が「聞き取り方式」で調査を主に神経内科医に対して実施したこと、その結果、27施設計46症例でシクロスポリン製剤が投与されており、このうち本剤(ネオール[®])は40例、サンディミュン[®]は6例であり、約90%の症例で本剤が使用されていたこと、また、本剤の初期投与量は、ほぼ3～5mg/kg/日であったことを説明した。

機構は、上記の結果は、得られているデータが限られており、調査についても全施設に対して実施したものではないことなどから、その信頼性については高いとは言えないものの、本剤(ネオール[®])がMG患者に適応外で一般的に使用されているという説明については理解できるものとする。

機構は、本邦の難治性MG患者に本剤(ネオール[®])を使用した場合の有用性等を判断できる資料が申請時に提出されていなかったため、これまでに本剤を日本人難治性MG患者に投与した際の有効性及び安全性について可能な限り調査し、その結果について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、「免疫性神経疾患に関する調査研究班」において調査した結果、10例のMG患者に本剤を使用した際の詳細を入手することができたこと、その結果、本剤の有効性が確認され、サンディミュン[®]から本剤へ切替えた際にも特に問題はないと考えられたことを説明した(詳細は、上記、提出された資料の概略「(5)ネオール[®]を使用したと判断できる、本邦における集計成績」(5.4-20)を参照)

機構は、申請製剤である本剤(ネオール[®])での有効性及び安全性については、本来、承認申請前に十分に検討しておくべき事項であり、申請までの検討は不十分であったといわざるを得ないが、追加で実施された調査結果で、少数例ではあるが本剤を日本人の難治性MG患者に投与した場合の有効性及び安全性に関する情報が得られたこと、製剤の特性については、サンディミュン[®]よりも本剤の方が優れていると考えられることなどから、シクロスポリン製剤としてネオール[®]を選択し、評価を進めることに特に問題はないと考える。

(2) 本剤の重症筋無力症への投与が医学薬学上公知とすることの妥当性

機構は、本剤のMG患者への投与が医学薬学上公知であると考えた根拠を整理して説明するよう申請者に説明を求めた。

申請者は、シクロスポリンが実験MGモデル(アセチルコリン受容体免疫による

experimental autoimmune myasthenia gravisラット)において抗アセチルコリン受容体抗体を抑制することが報告されていること(4.3-1)、Harrison's Principles of Internal Medicineなどの成書(5.4-21及び22、5.4-57)、公表文献(5.4-23~28)等でMGに対する治療薬としてシクロスポリンが明記されており、国内外のMG治療のガイドライン(5.4-1及び2)においても難治性MG患者の治療薬としてシクロスポリンが記載されていること、海外では、プラセボ対照二重盲検比較試験(5.4-3)等が実施されており、シクロスポリンの有効性は検証されており、安全性上も特に問題はないと考えられていること、過去にMG関連の論文を発表した国内の施設等を対象に申請者が実施した調査の結果27施設46症例でシクロスポリン製剤がMG患者に投与されており、そのうち約90%(40例)の症例で本剤(ネオーラル)が投与されていたこと(5.4-58)、追加で実施した調査において、本剤を国内の難治性全身型MGに対して使用した場合に、本剤の有効性が認められ、腎障害などの副作用に注意が必要であるが、適切に投与量を調節すれば長期投与も可能であり、サンディミュンから本剤への切替えにおいても特に問題はなかったという調査結果が報告されていること(5.4.20)などを述べ、実際の臨床現場で難治性MG患者にシクロスポリンが広く使用されており、その有効性及び安全性については公知であると考えられることを説明した。また申請者は、本剤の難治性MGへの使用に関しては、関連学会等からも要望されており(1.13-1)、医学的にも必要と考えられていることを説明した。

機構は、以上について、提出された資料の中には、胸腺摘出術の有無やステロイド治療が十分に行われていたのかなどの点で不明確な部分があるものの、本剤の有用性に関する調査結果(5.4.20)をはじめとして、本剤が国内の難治性MG患者に投与されている実態は明らかであり、その有効性及び安全性については、海外での臨床試験結果の他、国内外の成書、公表文献、ガイドライン等での記載から、広くコンセンサスが得られていると考えられ、本申請に関して医学薬学上公知と判断することについては特に大きな問題はないと考える。

(3) 本剤の臨床的位置づけについて

MGにおいて、本剤を含む免疫抑制剤は一般的な治療法である抗コリンエステラーゼ薬、大量ステロイド療法(経口及び静脈内投与)、胸腺摘出術、血漿交換療法などによっても安定した改善の得られない患者に投与される薬剤であると考えられるが、免疫抑制剤の中での本剤の位置づけについて申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦のMGの治療ガイドラインによると、免疫抑制薬の第一選択はステロイド薬であるが、ステロイド抵抗性あるいは有害事象のため使用できない症例に対する免疫抑制薬として、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、シクロホスファミド及びミコフェノール酸モフェチルが選択肢と考えられていること、このうち、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチルについてはエビデンスレベルが乏しく、また、シクロホスファミドは投与による有害事象の問題等もあり、今日では使用されなくなってきており、MGの治療薬としては確立していないと考えられること、アザチオプリンについては欧州において頻繁に使用されていたが、作用発現までに数ヶ月、最大効果発現までに1~2年を要すると考

えられていることから、本剤よりもこれらの薬剤が優先して使用されるとは考えにくいこと、タクロリムスについては、シクロスポリンと類似した作用機序（T リンパ球の抑制）を有するものの、ターゲット分子が異なっており臨床効果や有害事象に関して生物学的に同等とは考えられておらず、本剤とタクロリムスのどちらを優先すべきかについては明確になっていないものの、一方の薬剤が無効であった場合等に、もう一方の薬剤を使用する臨床的な意義はあると考えられることを説明した。

また申請者は、ステロイドと本剤を併用して臨床的に改善が認められた場合には、両薬剤を可能な限り低用量で使用することが検討されるが、どちらの薬剤を減量するかについて明確なエビデンスは得られておらず、ステロイドの副作用が問題となっている症例ではステロイドの減量・中止が優先され、反対に腎毒性が危惧される症例や妊娠を希望する症例ではシクロスポリンの減量あるいは中止が優先されると考えられ、両薬剤とも臨床上問題となる副作用があることから、個々のケースに応じて判断されると考えられることを説明した。

機構は、シクロスポリンとタクロリムスの有効性及び安全性を直接比較した臨床試験はなく、難治性の MG 患者においてどちらの薬剤がリスクベネフィットの観点から優れているかについては現時点で判断できず、個々の症例での状況に応じて慎重に使用すべきであると考えるが、治療薬剤が限られており、疾患の重篤性等を踏まえると、本剤を承認する臨床的意義はあると判断する。

（４）効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果が「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）」とされていることについては、診療ガイドライン、臨床現場で本剤を必要としている患者群などを考慮し、特に問題はないと考える。その上で、機構は、抗 AChR 抗体陰性患者では、胸腺摘出術が行われない場合があることから、そのような症例に本剤が投与される可能性について申請者に見解を求めた。

申請者は、一般的に MG のうち、眼筋型の約 50 %、全身型の約 20 %は seronegative と考えられ（5.4-1）seronegative な症例は、眼筋型あるいは軽症例に多く、本剤の投与対象である難治性全身型 MG 患者では seronegative な症例は少ないと考えられること、seronegative の場合は本邦の治療ガイドラインで第一選択として胸腺摘出術を推奨しておらず、副腎皮質ステロイド薬や血漿交換療法等の治療により経過を観察することになると考えられること、しかしながら、副腎皮質ステロイド薬や血漿交換療法等の治療にもかかわらず全身型に移行した場合には胸腺摘出術が適応となり、この後も改善が認められない症例では本剤が投与されると考えられることを説明し、抗 AChR 抗体陰性患者で、胸腺摘出術が実施されない患者は本剤の投与対象とはならないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

（５）用法・用量について

申請者は、本剤（ネオール®）の用法・用量について、MGでの用量設定試験は実施していないが、下表のように海外の臨床試験では 5 mg/kg/日が主に使用されており、国内での使用経験に基づく集計結果（5.4-7）では若干低めの 3～5 mg/kg/日が使用されていたことを踏まえ、初回投与量を 5 mg/kg（1日2回）とし、効果が認められた場合には徐々に 3 mg/kgを標準用量として維持することが適切と判断したことを説明した。

| 試験[資料 No.] | 開始用量 | 用量調節法 | | 維持（終了時） 投与量 |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------|
| | | 血漿中濃度 | 他の調節因子 | |
| placebo との比較試験 [5.4-3] | 5mg/kg/日 (1日2回) | 300～500ng/mL (全血トラフ濃度) | 血清クレアチニン: 2.0mg/dL以下 | 4.8(3～6) mg/kg/日 |
| アザチオプリンとの比 較試験[5.4-4] | 5mg/kg/日 | 150～600ng/mL | - | - |
| 高度 MG 患者での 一般臨床試験 [5.4-5] | 5～6mg/kg/日 (1日2ないし3回) | 数値の記載なし | - | 4.1(2.1～6.3) mg/kg/日 |
| retrospective な解析 [5.4-6] | 5mg/kg/日 (1日2回) | 100～150ng/mL トラフ濃度 | 血清クレアチニン | 24/57例で 3mg/kg/日以下 |
| 本邦における 集計成績 [5.4-7] | 3～5mg/kg/日 | 80～160ng/mL トラフ濃度 | - | - |

- : 記載なし

機構は、難治性 MG 患者において初期投与量を 5 mg/kg とすることの妥当性について、腎機能障害を含めて安全性上問題となる点はないか、既承認での状況も踏まえて説明するように申請者に説明を求めた。

申請者は、今般の申請で提出した資料は全て公表文献等であり、申請者が治験依頼者として実施した難治性MGにおけるシクロスポリンの臨床試験結果はないため、投与初期の有害事象について分析を行うことは困難であるが、全投与期間を通しての有害事象を集計した成績（「(7) 安全性について、1) 国内外での有害事象プロファイルの差異」の項参照）を踏まえると、いずれの有害事象も既知の事象であり、血清クレアチニン増加を含む腎機能障害NOSが最も多く、次いで高血圧NOSの発現率が高かったこと、一方、本邦におけるネオールの承認条件調査結果（2003年9月30日報告[†]）では、腎移植、骨髄移植、肝移植、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の913例が安全性解析対象であるが、腎機能障害NOS（血清クレアチニン増加、腎障害NOSを含む）の発現率が最も高く、MGでの有害事象プロファイルと大きな差異はないと考えられること、この調査結果について初回投与量の違いから、移植領域（初回投与量 6～16 mg/kg/日）と移植領域以外（初回投与量 3～6 mg/kg/日）に層別して検討したところ、有害事象プロファイルに大きな差異はないと考えられ、発現率は初回に高用量を投与する移植領域の方が低かったことを述べ、移植領域では患者の管理がより厳重であったなどの状況も考慮する必要があるが、これまでの本剤の使用経験を踏まえると、MGでの初期投与量を 5 mg/kg/dayと設定することに大きな問題はないと考える旨を説明した。

[†]: 調査開始日は2000年7月1日、再審査期間が終了している5適応（腎移植、骨髄移植、ベーチェット病、肝移植、乾癬）についてのデータロック日は2003年6月30日、再審査期間中である2適応（再生不良性貧血・赤芽球癆、ネフローゼ症候群）についてのデータロック日は2003年3月31日

機構は、本剤の目標血中トラフ濃度について、本邦でのガイドラインでの設定根拠を説明するとともに、申請者としての見解を示すよう求めた。

申請者は、本邦の治療ガイドライン(5.4-1)では、海外の総説(Lisak RP, Myasthenia Gravis. *Curr Treat Options Neurol*, 1: 239-50, 1999)に基づき目標血中トラフ濃度を100 - 200 ng/mlと設定していること、しかしながら、サンディミュン についての国内集計結果(5.4-7)では血中トラフ濃度の範囲は80 ~ 150 ng/ml、申請製剤である本剤(ネオラル)での国内集計結果(5.4-20)では血中トラフ濃度は47 ~ 116.6 ng/ml(維持投与量は 3.5 ± 1.8 mg/kg/日)であったことを説明し、有効性の観点からは最高濃度は150 ng/ml程度と考えられ、既承認で他の自己免疫疾患であるペーチェット病においては、150 ng/ml以上で血中濃度を維持した場合に腎機能障害の発現頻度が高くなるとの報告もあることから、シクロスポリンの血中濃度は150 ng/ml以下に維持すべきと考える旨を説明した。なお、申請者は上記については限られた症例数での検討結果であり、今後もデータを蓄積していく必要があると考えることを併せて説明した。

機構は、以上について、今般の申請における対象疾患は希少疾病であり、その重篤性等を踏まえると、厳密な用量設定試験を国内で実施することは困難であり、既承認での結果、これまでの本剤のMGにおける使用経験等を踏まえて、用法・用量及び目標血中トラフ濃度を設定することについては理解するものであるが、提出された資料から現時点でその妥当性について結論付けることは困難であり、設定された初期投与量、維持量及び血中トラフ濃度の妥当性については製造販売後調査を実施して確認する必要があると考える。

(6) 安全性について

1) 国内外での有害事象プロファイルの差異

機構は、提出された国内外のMG患者で発現した有害事象を同一のデータコーディングで集計し、国内外の差異について比較考察するように求めた。また、これまでに他疾患において本剤により報告されている事象との間に違いはないか申請者に説明を求めた。

申請者は、安全性評価を実施しない旨の記載があるアザチオプリンとの比較対照試験(5.4-4)を除き、本申請で提出した全ての資料について整理した結果、主な有害事象は下表のとおりで、海外207例、日本32例と評価症例数が少ないため、個々の有害事象発現率を比較して結論付けることは困難であるが、国内外とも腎機能障害 NOS(海外: 16.4%(34/207例)、日本: 9.4%(3/32例))、高血圧 NOS(高血圧増悪を含む)(海外: 12.1%(25/207例)、日本: 6.3%(2/32例))の発現率が高く明確な差異は示唆されていないと考えることを説明した。

MG 患者における主な有害事象（日本と海外）

| | 国内 | | 国外 | | 国内外総計 | |
|----------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| 安全性評価例数 | 32 例 | | 207 例 | | 239 例 | |
| 初期用量 (mg/kg/日) | 0.5～6 | | 5～8 | | 0.5～8 | |
| 種類 | 件数 | 発現率(%) | 件数 | 発現率(%) | 件数 | 発現率(%) |
| 腎機能障害 NOS | 3 | 9.4 | 34 | 16.4 | 37 | 15.5 |
| 高血圧 NOS | 2 | 6.3 | 25 | 12.1 | 27 | 11.3 |
| 多毛症 | 4 | 12.5 | 15 | 7.2 | 19 | 7.9 |
| 筋痛 | 0 | 0 | 10 | 4.8 | 10 | 4.2 |
| インフルエンザ様症状 | 0 | 0 | 10 | 4.8 | 10 | 4.2 |
| 歯肉肥厚 | 0 | 0 | 7 | 3.4 | 7 | 2.9 |
| 嘔気 | 0 | 0 | 6 | 2.9 | 6 | 2.5 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 6 | 2.9 | 6 | 2.5 |
| 筋痙攣 | 0 | 0 | 5 | 2.4 | 5 | 2.1 |
| 高血圧増悪 | 0 | 0 | 4 | 1.9 | 4 | 1.7 |
| 下痢 NOS | 1(1) | 3.1 | 3 | 1.4 | 4(1) | 1.7 |
| 錯感覚 NEC | 0 | 0 | 4 | 1.9 | 4 | 1.7 |
| 振戦 NEC | 3(1) | 9.4 | 1 | 0.5 | 4(1) | 1.7 |
| GOT 増加 | 0 | 0 | 4 | 1.9 | 4 | 1.7 |
| GPT 増加 | 0 | 0 | 4 | 1.9 | 4 | 1.7 |
| 感染 NOS | 0 | 0 | 4 | 1.9 | 4 | 1.7 |
| 胃腸障害 NOS | 1 | 3.1 | 2 | 1.0 | 3 | 1.3 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 3 | 1.4 | 3 | 1.3 |
| γ GTP 増加 | 0 | 0 | 3 | 1.4 | 3 | 1.3 |

() : ネオールとの関連性が否定された例

また申請者は、既承認の対象疾患で本剤投与時に多く認められている有害事象は、腎障害 NOS、高血圧 NOS など、MG で認められている事象と同様であり、有害事象プロファイルに大きな違いはないと考えられ、MG で特異的な事象は認められていないと考えることを説明した。

機構は、現時点で特に大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

2) 腎毒性について

機構は、本剤による腎毒性について、MG 患者に本剤を投与した際の腎毒性のリスクが、臓器移植等他の疾患の場合と比較して高い可能性はないのかを考察し、またシクロスポリン腎症を回避する条件についても考察するよう申請者に求めた。

申請者は、MG 患者における腎毒性発現率については症例数が少なく、評価しうる資料が公表論文に限られており、他の免疫疾患における腎毒性発現率と比較することは困難であるが、これまでに MG 患者で特別に腎毒性が顕著であったという報告はないこと、本申請の参考資料のうち、腎機能への影響について記載がある報告 (5.4-3～10、5.4-20) では、初期の頃には目標血中トラフ濃度が高く (300 ng/mL 以上の試験が多い) 腎毒性の発現率が高かったが、近年では目標血中トラフ濃度が低く設定 (約 150 ng/mL 以下の試験が多い) されており、腎毒性の発現は低下していること、シクロスポリンの腎毒性は、投与初期に多いが、減量もしくは投与中止により回復すること、長期投与時にも腎毒性が認められることがあるが、減量・投与中止により対応可能と考えられることなどを説明した。また申請者は、シクロス

ポリンの腎毒性については、その血中濃度と関連することが明らかとなっており、他の自己免疫疾患での使用と同様に臨床症状、血清クレアチニン値及び血中トラフ濃度のモニタリングにより管理しうるものと考えられること、MG 患者への用量は3~5 mg/kg/day となると予想され、この用量は他の自己免疫疾患とほぼ同用量であることから、MG 患者での腎毒性のリスクは、臓器移植等の他の疾患の場合と比較して高くなる可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、MG 患者において特に本剤の腎毒性が高くなるとの根拠はなく、現時点で特別な注意喚起が必要とは考えていないが、他疾患での本剤使用時と同様に腎機能の定期的な確認は必要であるとする。

3) 高血圧について

機構は、本剤との関連性が否定できない有害事象に血圧上昇があげられており、高血圧患者に対する注意喚起について、申請者に見解を求めた。

申請者は、シクロスポリンとの関連性が否定できない有害事象として血圧上昇が知られており、その作用機序は十分に解明されていないが、血管内皮細胞への作用や動脈平滑筋細胞内への作用が報告されていること、MG 患者への使用において認められた心臓血管系の有害事象は高血圧 NOS もしくは高血圧増悪であるが、ほとんどの症例が降圧薬の投与あるいは追加投与で管理可能であったこと、有害事象として高血圧が認められ、投与が中止された症例は1例のみであり、本症例はレトロスペクティブな解析(5.4.6)において報告されているが、高血圧悪化の他、頭痛と振戦を伴っていたことなどを説明し、MG 患者においても、他の自己免疫疾患や移植領域での使用と同様に、血圧上昇が有害事象として発現することが予想されるが、MG 患者でのみ特別な注意喚起は必要ないとするを説明した。

機構は、以上について了承するが、他の疾患に本剤を投与した場合と同様に注意が必要とする。

4) 悪性腫瘍の発生及び胸腺腫合併患者での本剤の適応について

機構は、本剤と発がん性との関連について、これまでの知見を整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、シクロスポリンの動物における発癌性試験では、マウスに78週間、ラットに2年間経口投与しているが、癌原性は認められていないこと、一方で、実際の臨床使用では、移植領域並びに非移植領域ともに有害事象として腫瘍の発生・悪化が使用当初より散見されており、平成4年10月2日から平成7年4月30日の期間で国内で実施した臨床使用における腫瘍に関する調査(乾癬の効能・効果追加時の調査)において、シクロスポリンを使用した対象群(全例、移植群、移植以外群)別に検討し、本剤使用時の腫瘍発生率を、日本における癌の統計データ(財団法人厚生統計協会、*日本の疾病別総患者数データブック*, 29-45, 1995、財団法人がん研究振興財団、*がんの統計*, 40 - 41, 1995)と比較検討したところ、移植群においては自己腎癌(全て腎移植例)、子宮の悪性新生物、リンパ組織の悪性新生物、皮膚

の悪性新生物の発生率が一般群よりも有意に高く、胃の悪性新生物、気管・気管支・肺の悪性新生物の発生率は一般群よりも有意に低かったこと、また、移植以外群における皮膚の悪性新生物の発生率は、一般群よりも有意に高く、胃の悪性新生物、結腸の悪性新生物、女性乳房の悪性新生物、気管・気管支・肺の悪性新生物の発生率は一般群よりも有意に低かったこと、現在の添付文書では「重大な副作用」の項に、腫瘍（特に、悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚））の発生率が高い旨を記載し注意喚起していることなどを説明した。

MG 患者の中には、胸腺腫合併例、特に悪性胸腺腫の患者もいると考えられるが、そのような場合に本剤を投与することについて、リスクベネフィットの観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、難治性 MG 患者ではしばしば浸潤性胸腺腫患者が存在するが、本邦において 12 例の胸腺腫合併例にシクロスポリンが投与され、1 例で胸腺腫の再発が認められたが（5.4-20）、他の 11 例では腫瘍の再発はなく（5.4-7、5.4-17）、そのうち 1 例の悪性胸腺腫合併例では投与後 28 ヶ月において経過は良好と報告されていること（5.4-17）一般的には腫瘍の再発が懸念される場合、シクロスポリンのような免疫抑制剤は使用すべきではないが、常にクリーゼ、死亡の危険にさらされている難治性 MG 患者において、シクロスポリンを使用することで症状の改善が認められた場合には、クリーゼのリスクを軽減させ生命予後を改善し得ると考えられることから、安全性の懸念を考慮してもシクロスポリン投与によるベネフィットはリスクを上回ると考える旨を説明した。

機構は、以上の説明について了承するが、本剤投与による悪性腫瘍発現のリスクについては、今後も十分に注意が必要であり、患者に対してもその旨を十分に説明するべきであると考え。特に MG 患者で悪性胸腺腫の合併患者などに投与する場合には、国内での再発症例が報告されていることも踏まえて、本剤の投与開始にあたっては、腫瘍再発のリスクと本剤のベネフィットを十分考慮する必要があり、本剤を投与する場合であっても定期的に臨床検査等を実施し、再発の早期発見ができるよう慎重な対応が必要と考える。また、本剤投与と悪性腫瘍発現との関連、特に胸腺腫合併患者等における本剤投与時の安全性については製造販売後調査において更に検討が必要と考える。

・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判断

「全身型重症筋無力症」に対する資料として提出された資料については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号及び医薬審第 104 号（「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、医学薬学上公知として新たに試験を実施することなく申請が行われているため、調査すべき資料はなく、調査は実施していない。なお、申請当初は、「関節リウマチ」に対する効能・効果も含まれていたため、「関節リウマチ」の効能・効果に係わる資料については、薬事法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が実施され、一部で不備等（モニタリング不十分など）があったが、これらの資料は本申請において参考資料に変更されている。

・機構の総合評価

提出された資料（公表文献等）から、本剤の難治性全身型重症筋無力症に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断するが、用法・用量の適切性等については、製造販売後にさらに確認すべきと判断する。

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、本剤の難治性全身型重症筋無力症に対する効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 18 年 5 月 12 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

１．製造販売後調査の実施について

機構は、用量の妥当性、血中トラフ値濃度、MG 患者における安全性等を検討するため、長期投与に関する製造販売後調査を実施し、本剤投与時の腎毒性、高血圧、悪性腫瘍の発現（胸腺腫の再発を含む）等について確認するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の投与対象となる難治性全身型重症筋無力症患者の割合は限られており、数多くの症例を収集することは困難であるが、50 症例程度を対象として 1 症例につき 1 年間観察する調査を実施し、本剤の用法・用量の適切性、安全性等について検討すると説明した。

機構は、以上について了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の難治性重症筋無力症に対する効能・効果及び用法・用量を追加で承認して差し支えないと判断する。