

審議結果報告書

平成 20 年 7 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ネオーラル内用液、同 10mg カプセル、同 25mg カプセル及び
同 50mg 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 18 年 1 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 7 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 20 年 7 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 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 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 1 月 31 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 10 mg カプセル、同 25 mg カプセル又は同 50 mg カプセル: 1 カプセル中シクロスポリン 10 mg、25 mg 又は 50 mg 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、(6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 20 年 7 月 16 日

[販 売 名]	ネオーラル内用液、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 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 1 月 31 日
[審査結果]	

提出された資料から、アトピー性皮膚炎に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内臨床試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、既承認の適応疾患への本剤投与により、腎障害、肝障害等の重篤な副作用が発現することが知られていることから、アトピー性皮膚炎への本剤の使用に際してはリスク・ベネフィットをより慎重に判断すること、患者に対しても本剤のリスクを十分に説明することが必要であり、投与後も患者の経過を注意深く観察する必要があると考える。また、長期にわたる頻回の間欠投与を要する症例が認められることから、製造販売後には長期間欠投与時の安全性、有効性をさらに検討する特定使用成績調査を実施する必要があると考える。

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、下記の効能・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]	<ol style="list-style-type: none">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%以上にあふ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. <u>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）</u> (下線部追加)
---------	---

[用法・用量]	<ol style="list-style-type: none">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. 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ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

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。

6. 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ヵ月毎に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。

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1.5 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3mg/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。

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。

10. 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)

審査報告 (1)

平成 20 年 6 月 9 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	ネオーラル内用液、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 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 18 年 1 月 31 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 10 mg カプセル、同 25 mg カプセル又は同 50 mg カプセル: 1 カプセル中シクロスポリン 10 mg、25 mg 又は 50 mg 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、膵移植 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. 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) (下線部追加)
[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 9~12 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. 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 ヶ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

5. ペーチェット病の場合

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 ヶ月毎に 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。

6. 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 ヶ月毎に 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。

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 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 ヶ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 1.5 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 3mg/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。

9. 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)

II. 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

本剤の有効成分であるシクロスポリン（本薬）は、スイス・ノバルティス ファーマ社（旧サンドファーマ社）により発見されたカルシニューリン阻害剤であり、主にヘルパーTリンパ球のサイトカインの産生を阻害することにより免疫抑制作用を示すことが知られている。本薬を有効成分とする製剤としては、1982年よりサンディミュン注射液、同内用液、同カプセルが順次海外で上市され、臓器移植後の拒絶反応の抑制や自己免疫疾患の治療に使用されている。本薬は脂溶性であることから、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る問題を有しており、マイクロエマルジョンによる改良製剤であるネオーラル内用液及び同カプセルが開発され、2008年5月現在、それぞれ88カ国及び99カ国で使用されている。本邦においては、1985年にサンディミュン注射液、同内用液が腎移植及び骨髄移植における拒絶反応抑制に係る効能・効果で承認された後、同カプセルも含めて、肝、心、肺、膵移植における拒絶反応抑制、ベーチェット病（眼症状のある場合）、乾癬、再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群に係る効能・効果を取得している。ネオーラル内用液及び同カプセルは、本邦においては2000年3月に承認され、サンディミュン注射液、同内用液及び同カプセルが有する効能・効果に加え、2006年6月に全身型重症筋無力症の効能・効果を取得している。

アトピー性皮膚炎においては、当初外用剤としての開発が検討されたが、皮膚における薬剤の透過性が低く十分な臨床効果が得られなかったことから断念され、経口剤による開発が行われた。2008年5月現在、海外においてはサンディミュン及びネオーラルをあわせて67カ国でアトピー性皮膚炎に対する効能・効果を取得している。本邦におけるアトピー性皮膚炎に対する臨床開発はネオーラルカプセル（本剤）を用いて19[]年より開始され、用量設定試験（226試験）、プラセボ対照比較試験（1301試験）及び長期試験（1302試験）が実施されたが、1301試験及び1302試験についてはGCP不遵守（治験依頼者による症例報告書の不適切な取扱い等）が認められたことから、本申請の有効性・安全性を評価する資料としては使用されず、再試験としてプラセボ対照比較試験（1303試験）及び長期試験（1304試験）が実施された。今般申請者は、国内臨床試験成績等に基づきアトピー性皮膚炎に対する有効性及び安全性が確認されたとして、ネオーラル内用液及び同カプセルの製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、今回の申請に際しては、「品質に関する資料」、非臨床に関する資料のうち「毒性に関する資料」及び「薬物動態に関する資料」は提出されていない。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

本薬の薬理作用については、作用機序及び安全性薬理試験（一般薬理試験）も含め既承認効能取得時にも評価が行われている。

本申請においては、アトピー性皮膚炎に対する効力を裏付ける試験として、アトピー性皮膚炎と類似した皮膚炎を自然発症するNCマウス（松田ら、*現代医療* 30:887-890,1998）を用いて、本薬の薬理効果が検討されている。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は新たに実施されていない。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

アトピー性皮膚炎病態モデルでの検討 (4.2.1.1-1)

NC/Nga マウスを空气中微生物の制御を行っていない環境下で飼育することにより皮膚炎を発症させ、本薬 5、10 及び 20 mg/kg 並びにデキサメタゾン 0.5 mg/kg を 1 日 1 回 42 日間経口投与したときの薬理効果が評価された。投与期間中、デキサメタゾン投与群でのみ体重の低下が認められた。皮膚炎スコア (0~4) は投与期間を通じて上昇し、投与開始 42 日目における 0.5%メチルセルロース (MC) 投与群のスコアは 3.4 であったのに対し、本薬 5、10 及び 20 mg/kg 投与群ではそれぞれ 3.0、2.5 及び 2.4 であり、デキサメタゾン 0.5 mg/kg 投与群でのスコアは 3.1 であった。本薬は投与開始 31 日目以降において 0.5 %MC 投与群と比較しほぼ用量依存的にスコアを低下させたのに対し、デキサメタゾンは投与開始から 14 日目までは 0.5 %MC 投与群と比較しスコアの上昇を抑制したが、それ以降は 0.5 %MC 投与群と同様な推移を示した。搔痒行動回数については、投与開始前の各群の回数 3146~3244 beats/30 min から時間経過とともに低下し、投与開始 42 日目における 0.5 %MC 投与群の回数は 1907 beats/30 min であったのに対し、本薬 5、10 及び 20 mg/kg 投与群ではそれぞれ 1897、1725 及び 1599 beats/30 min であり、デキサメタゾン 0.5 mg/kg 投与群では 615 beats/30 min であった。投与期間終了後の血清中総 IgE レベルは、0.5 %MC 投与群では 25.3 µg/mL であり、本薬 5、10 及び 20 mg/kg 投与群ではそれぞれ 30.3、27.6 及び 38.6 µg/mL であったのに対し、デキサメタゾン 0.5 mg/kg 投与群では 13.9 µg/mL まで低下した。投与期間終了後の病理組織学的検査においては、表皮のびらん/潰瘍及び肥厚並びに真皮から皮下織にかけて炎症性細胞浸潤及び肉芽形成が観察された。本薬投与群においては、表皮のびらん/潰瘍の程度が 0.5 %MC 投与群及びデキサメタゾン投与群と比較して軽減されており、表皮の肥厚については 0.5 %MC 投与群と比較しデキサメタゾン投与群と同程度に軽減されていた。また、真皮から皮下織にかけての肉芽形成に関しては、本薬 20 mg/kg 投与群はデキサメタゾン 0.5 mg/kg と同程度に抑制した。肥満細胞数及び好酸球数については、デキサメタゾン投与群では 0.5 %MC 投与群と比較し減少していたのに対し、本薬投与群では増加傾向が認められた。

なお申請者は、本薬投与群において血清中総 IgE レベルが上昇傾向を示したこと及び好酸球数が増加傾向を示したことについて、本薬は Th1 細胞に選択的に作用し、Th2 細胞が優位になると報告されている (Nagai H et al., *J Pharmacol Exp Ther* 283: 321-327, 1997) ことを説明している。

<審査の概略>

機構は、本薬の臨床使用において、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤との併用が想定されることより、これらの薬物との薬力学的薬物相互作用の有無について申請者に説明を求めた。

申請者は、まずステロイドに関して、ヒト末梢血リンパ球を用いたリンパ球増殖阻害試験において、本薬とステロイドを併用することにより相乗的なリンパ球増殖抑制作用が認められており (Vathsala A et al., *Transplantation* 49: 463-472, 1990、Kahan BD, *J Am Soc Nephrol* 2: S222-S227, 1992、Ferron GM et al., *J pharmacol exp ther* 286: 191-200, 1998)、臨床においても移植臓器の拒絶反応を抑制するために、T細胞機能の抑制作用に関して協力的な薬力学的相互作用

用を期待して併用使用されていること、またT細胞以外の細胞についても、LPSで刺激された内皮細胞において、本薬とメチルプレドニゾロンの併用により、E-セレクトインの発現抑制作用が増強されること（Charreau B et al., *Transplantation* 69: 945-953, 2000）及びイオノマイシンで刺激したヒト肥満細胞におけるケモカインの発現に対し、本薬とデキサメタゾンの併用により、ケモカインの発現抑制作用が増強されることが示されており（Holm M et al., *Scand J Immunol* 64: 571-579, 2006）、本薬とステロイドは作用点が異なることから、薬力学的薬物相互作用を示すことが期待されると説明した。また、タクロリムスに関して、ヒト末梢血リンパ球を用いた試験において、本薬とタクロリムスの併用によりリンパ球増殖阻害作用が増強すること（Hibbins M et al., *Transplant Immunology* 1: 66-71, 1993）が報告されているが、本薬とタクロリムスは拮抗することも報告されており（Vathsala A et al., *Transplantation* 49: 463-472, 1990、Kahan BD, *J Am Soc Nephrol* 2: S222-S227, 1992、Vathsala A et al., *Transplantation* 52: 121-128, 1991）、本薬とタクロリムスはともにカルシニューリンインヒビターであり、同じ作用機序を有することを踏まえると協力的な薬力学的相互作用は期待できないと考えられる旨を説明した。

機構は、提出された試験結果から、本薬のアトピー性皮膚炎に対する薬効は説明可能と判断した。また、臨床試験においては、タクロリムス水和物軟膏剤併用例で本剤の皮疹改善効果が減弱する傾向等は示唆されていないものの¹、本薬とタクロリムスの併用において作用が拮抗する可能性が報告されていることを踏まえ、タクロリムスとの併用が本薬の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査等でさらに検討する必要があると考える。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

全血中本薬濃度のトラフ値を測定した臨床試験成績として、国内の成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした用量設定試験（5.3.5.2-1、226 試験）、プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1、1303 試験）及び長期試験（5.3.5.2-2、1304 試験）が提出された。これらの試験においては、血中トラフ値（ C_{\min}^{ss} ）は服薬後 10 時間以上 14 時間以内で、かつ次回服薬前の時点における全血中本薬濃度と定義された。ヒト全血中本薬濃度は、未変化体に特異性の高いモノクローナル抗体を用いたラジオイムノアッセイ（RIA）により定量され、定量下限値は ■■■ ng/mL であった。

1) 用量設定試験（5.3.5.2-1 : SIM-MEPC/OLD226（226 試験）<19■■年■■月～19■■年■■月>）

日本人アトピー性皮膚炎患者（薬物動態評価対象 82 例）を対象に、本剤 1 mg/kg/日、3 mg/kg/日又は 5 mg/kg/日を 1 日 2 回、4 週間反復経口投与した際の血中トラフ値が測定された。その結果、1 mg/kg/日（28 例）、3 mg/kg/日（30 例）及び 5 mg/kg/日群（24 例）における投与開始 1 週後の血中トラフ値の平均値±標準偏差（中央値）は、それぞれ 10.6±20.7 ng/mL（0 ng/mL）、72.1±47.6 ng/mL（66.0 ng/mL）及び 137±90 ng/mL（110 ng/mL）、投与開始 4 週後の平均値（中央値）は、それぞれ 30.4±40.4 ng/mL（0 ng/mL）、66.5±20.2 ng/mL（63.5 ng/mL）及び 128±

¹ タクロリムス軟膏の頭頸部への使用を可とした 1303 及び 1304 試験におけるタクロリムス水和物軟膏併用例と非併用例のサブグループ解析の結果、両集団の頭頸部重症度及び罹病範囲スコア変化率は同程度であった。

93 ng/mL (99.0 ng/mL) であり、投与期間中、各群ともに大きな変動はみられなかった。用量群間では、血中トラフ値は用量の増加に伴って上昇し、血中薬物濃度が検出されない被験者が多かった 1 mg/kg/日群を除き、3 mg/kg/日群と 5 mg/kg/日群の血中トラフ値の平均値及び中央値は用量にほぼ比例した上昇を示した。血中トラフ値が一般に腎障害の発現リスクが高まるとされている 200 ng/mL 以上の値を示した被験者は、1 mg/kg/日群では 0/28 例、3 mg/kg/日群では 1/30 例、5 mg/kg/日群では 6/24 例であった。また、投与量で補正した血中トラフ値について線形混合効果モデル解析（固定効果：年齢、性別又は体重、変量効果：患者）を行った結果、年齢、性別及び体重のいずれにおいても血中トラフ値との間に有意な関連は認められなかった。

2) プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1 : COLO400D1303 (1303 試験) <2004 年 3 月～2005 年 3 月>)

日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とするプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、本剤を 3 mg/kg/日 (1 日 2 回に分割) で投与開始し、2 週以降 8 週まで 2～5 mg/kg/日の範囲で用量を調節しながら経口投与を行った際の投与後各時点における血中トラフ値が測定された。その結果、下表のとおり、治験期間を通じ投与量はほぼ一定であり、血中トラフ値も概ね一定の範囲で推移した。なお、血中トラフ値が 200 ng/mL 以上の値を示した被験者は 4 例であり、2 例は開始用量を継続中、2 例は増量後に認められた。

表 本薬血中トラフ値の記述統計量

時期	例数	投与量 (mg/kg/日)	Cmin ^{SS} (ng/mL)
投与 1 週後	41	2.95 ± 0.09 (2.97) [2.77～3.11]	88.0 ± 46.2 (78.0) [0～250]
投与 2 週後	41	2.96 ± 0.10 (2.98) [2.77～3.11]	99.5 ± 47.8 (87.0) [33.0～270]
投与 4 週後	39	3.05 ± 0.30 (2.99) [2.78～4.01]	129 ± 166 (110) [27.0～1100]
投与 6 週後	38	3.10 ± 0.65 (3.00) [1.92～5.00]	103 ± 63 (94.0) [23.0～350]
投与 8 週後	40	3.05 ± 0.64 (3.00) [1.92～5.00]	119 ± 127(94.5) [27.0～830]

平均値±標準偏差 (中央値) [最小値～最大値]

3) 長期試験 (5.3.5.2-2 COLO400D1304 (1304 試験) <2004 年 5 月～2005 年 11 月>)

日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とする長期試験において、被験者毎の皮膚症状に応じて、本剤 3 mg/kg/日 (2 週以降 2～5 mg/kg/日) による最長 12 週までの治療期と 2 週間以上の休薬期を 52 週後まで交互に繰り返した際の各治療期における血中トラフ値が測定された (薬物動態評価対象は、治療期 1 回目：18～51 例、2 回目：16～46 例、3 回目：12～34 例、4 回目：9～25 例、5 回目：7～10 例、6 回目：1 例)。その結果、ほとんどの被験者で治験期間を通じて 3 mg/kg/日が投与され、治療期 1～5 回目における血中トラフ値の平均値及び中央値の範囲はそれぞれ 86.3～105.6 ng/mL 及び 62.0～96.0 ng/mL であり、1303 試験と同様に概ね一定の範囲内で推移した。なお、いずれかの測定時期で血中トラフ値が 200 ng/mL 以上の値を示した被験者は 9 例であり、7 例は開始用量を継続中、2 例は増量後に認められた。

<審査の概略>

機構は、アトピー性皮膚炎を対象とした国内臨床試験成績に基づいて、血中トラフ値と有害事象の発現との関連性について検討し、アトピー性皮膚炎治療時の投与量調節の目安となるトラフ値を規定する必要があるか説明するよう求めた。

申請者は、用量設定試験（226 試験）、プラセボ対照比較試験（1303 試験）及び長期試験（1304 試験）における臨床検査値及び血圧と血中トラフ値との関係を散布図により検討した結果、1303 試験ではトラフ値の上昇に伴い Mg の低下、ALP、尿酸値及び血圧のわずかな上昇がみられたが、臨床的に問題となるものではなく、226 及び 1304 試験ではいずれの因子においてもトラフ値の上昇に伴う変動傾向は認められなかったこと、さらに 1303 及び 1304 試験のいずれかの測定時点で血中トラフ値が高値（200ng/mL 以上）を示した被験者を対象に臨床検査値及び血圧の変化に及ぼす血中トラフ値の影響を検討した結果、いずれの因子においても影響は認められなかったことなどを説明し、一般に本剤の用量が 5 mg/kg/日以下の場合には、血中トラフ値が 200 ng/mL を超えることは稀であり、臨床検査値等が著しい異常値を呈することはないため、これらの検討においては、血中トラフ値と有害事象との関連が検出されなかったものとする旨を説明した。その上で申請者は、アトピー性皮膚炎を対象とした国内臨床試験の用量範囲（2～5mg/kg/日）においては、有害事象の発現と血中トラフ値に明らかな関連は認められなかったものの、本剤の吸収に関する個体差によりトラフ値が高値を示す被験者も見受けられ、高値が持続することで発現する腎障害等の重篤な副作用を回避するためにも血中トラフ値の測定は重要と考えることから、アトピー性皮膚炎においても、パーチェット病、乾癬等の既承認の免疫疾患と同様に、用量調節の目安となる血中トラフ値として 200 ng/mL を本剤の適正使用ガイドライン等に明示する予定である旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承するが、アトピー性皮膚炎患者における血中トラフ値と有害事象との関連性については、製造販売後調査の中で引き続き検討する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として、重症成人型アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（用量設定試験<5.3.5.2-1：SIM-MEPC/OLD226>）、国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照比較試験<5.3.5.1-1：COLO400D1303>及び長期試験<5.3.5.2-2：COLO400D1304>）の成績が提出された。なお、GCP 不遵守が認められたプラセボ対照比較試験（1301 試験）及び長期試験（1302 試験）は参考資料として提出されており、機構は、当該試験成績が他の試験成績と矛盾するものではないこと、安全性に特段の問題は認められないことを確認している。

(1) 国内第Ⅱ相試験

1) 用量設定試験（5.3.5.2-1：SIM-MEPC/OLD226（226 試験）<19■■年■■月～19■■年■■月>）

日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準（1994 年）」を満たし、重症度スコアが 30 以上かつ罹病範囲スコアが 40 以上で、ステロイド外用剤（又は経口剤）、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、光化学療法等が効果不十分又は不耐容な 18 歳以上 65 歳未満の成人型アトピー性皮膚炎患者（目標症例数 90 例<各群 30 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討並びに開始有効投与量の検討を目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。（薬物動態に関しては、「(i) 臨床薬理の概要」の項参照）

用法・用量は、本剤 1mg/kg/日、3mg/kg/日又は 5mg/kg/日を 1日 2回に分けて朝・夕食後に経口投与することとされ、投与期間は 4 週間とされた。なお、治験薬投与期間中のステロイド外用剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤等の併用は不可とされた²。

総投与症例数 105 例（1 mg/kg 群 34 例、3 mg/kg 群 37 例及び 5 mg/kg 群 34 例）のうち、6 例（除外基準違反 2 例、治験薬投与期間不足 2 例、治験の継続拒否 1 例、同意の撤回 1 例）を除く 99 例（1 mg/kg 群 31 例、3 mg/kg 群 34 例及び 5 mg/kg 群 34 例）が安全性解析対象であり、併用禁止薬違反、臨床症状観察時期の不遵守等 12 例を除く 93 例（1 mg/kg 群 28 例、3 mg/kg 群 33 例及び 5 mg/kg 群 32 例）が有効性解析対象であった。中止例は 33 例（1 mg/kg 群 17 例、3 mg/kg 群 13 例及び 5 mg/kg 群 3 例）であり、主な理由は「効果不十分による中止・脱落」であった。

有効性評価項目である投与開始時から最終評価時の 1) 重症度スコア変化率、2) 罹病範囲スコア変化率、3) 皮疹の全般改善度³の改善率（「改善」以上の割合）、4) そう痒改善度⁴の改善率（2 段階改善以上の割合）は、下表のとおりであった。

表 重症度スコア変化率、罹病範囲スコア変化率、皮疹の改善率及びそう痒の改善率（%）

	1 mg/kg/日群 (n=28)	3 mg/kg/日群 (n=33)	5 mg/kg/日群 (n=32)	検 定
重症度スコア変化率	-21.4±6.4	-40.2±5.3	-66.7±3.0	直線性の検定 (p<0.001)
罹病範囲スコア変化率	-10.4±3.8	-26.1±4.6	-39.4±4.9	直線性の検定 (p<0.001)
皮疹の全般改善率	28.6 [13.2, 48.7]	60.6 [42.1, 77.1]	96.9 [83.8, 99.9]	CA 検定 (p<0.001)
そう痒の改善率	10.7 [2.3, 28.2]	48.5 [30.8, 66.5]	90.6 [75.0, 98.0]	CA 検定 (p<0.001)

平均値±標準誤差又は改善率 [両側 95%信頼区間]

CA 検定：Cochran-Armitage 傾向性検定

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、1 mg/kg 群 70.6%（24/34 例）、3 mg/kg 群 67.6%（25/37 例）及び 5 mg/kg 群 91.2%（31/34 例）に認められた。死亡例はなく、重篤な有害事象は 5 mg/kg 群に 1 例（感染症の増悪）が認められ因果関係ありとされたが、投与中止により軽快した。投与中止に至った有害事象は、1 mg/kg 群 5.9%（2 例 3 件）、3 mg/kg 群 10.8%（4 例 9 件）、5 mg/kg 群 5.9%（2 例 4 件）に発現し、このうち因果関係を否定できない事象は、1 mg/kg 群 1 例 1 件（単純ヘルペス）、3 mg/kg 群 4 例 9 件（皮膚感染/血圧上昇、膿痂疹/単純ヘルペス、咽喉頭疼痛/発熱、発熱/悪心/嘔吐）、5 mg/kg 群 0 例であった。

因果関係を否定できない有害事象（副作用）は、1 mg/kg 群 41.2%（14/34 例）、3 mg/kg 群 51.4%（19/37 例）及び 5 mg/kg 群 70.6%（24/34 例）に認められ、主な事象（臨床検査値異常変動を含む）は次表のとおりであった。

² タクロリムス水和物軟膏は治験が実施された時期には承認されていない。

³ 1：著明改善、2：改善、3：やや改善、4：不変、5：悪化の 5 段階評価

⁴ 0：なし、1：軽微、2：軽度、3：中等度、4：高度、5：極めて高度の 6 段階評価

表 主な副作用（いずれかの群で5%以上発現のもの）

	1mg/kg 群 N = 34	3mg/kg 群 N = 37	5mg/kg 群 N = 34	合計 N = 105
頭痛	0 (0.0)	2 (5.4)	3 (8.8)	5 (4.8)
発熱	0 (0.0)	3 (8.1)	1 (2.9)	4 (3.8)
悪心	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.9)	4 (3.8)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.9)	3 (2.9)
単純ヘルペス	1 (2.9)	2 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.9)
膿痂疹	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (1.9)
臨床検査値異常変動				
ALT 増加	3 (8.8)	2 (5.4)	1 (2.9)	6 (5.7)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.9)	4 (3.8)
AST 増加	2 (5.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (2.9)
血中尿酸増加	1 (2.9)	2 (5.4)	4 (11.8)	7 (6.7)
血中トリグリセリド増加	3 (8.8)	1 (2.7)	8 (23.5)	12 (11.4)
血中マグネシウム減少	1 (2.9)	1 (2.7)	7 (20.6)	9 (8.6)
白圧上昇	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.9)	3 (2.9)
単球数増加	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.9)	3 (2.9)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.8)	4 (3.8)
血中ブドウ糖増加	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (2.9)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (1.9)
尿中蛋白陽性	3 (8.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	4 (3.8)
血中ウロビリリン陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (1.9)

例数 (%)

以上より、申請者は、有効性については用量依存性に改善を認めたが、1 mg/kg/日は効果不十分と考えられたこと、安全性については1 mg/kg/日及び3 mg/kg/日と比較して5 mg/kg/日では有害事象の発現率が高いと考えられたことから、開始有効投与量は3 mg/kg/日が適切であると判断した旨を説明した。

(2) 国内第Ⅲ相試験

1) プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1 : COLO400D1303 (1303 試験) <2004年3月~2005年3月>)

日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準（1994年）」を満たし、厚生労働科学研究班「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002」に基づき最重症⁵と診断され、重症度スコアが30以上かつ罹病範囲スコアが50以上の20歳以上65歳未満の成人型アトピー性皮膚炎患者（目標症例数80例<各群40例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。（薬物動態に関しては、「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）

用法・用量は、本剤3 mg/kg/日又はプラセボを1日2回に分けて朝・夕食後に8週間経口投与と設定され、投与開始2週後以降より「用量増量基準及び用量減量基準」⁶に従い個々の被験者毎に2～5 mg/kg/日の範囲で用量を調節可能とされた。なお、治験薬投与期間中のタクロリムス水和物軟膏（顔面及び頸部のみ）及びステロイド外用剤の併用は、治験薬投与開始前14

⁵ 強い炎症を伴う皮疹（紅斑、丘疹、びらん、浸潤、苔癬化などを伴う病変）が体表面積の30%以上にみられる場合を最重症とした。

⁶ 本剤による効果が不十分かつ安全性（腎機能検査値、肝機能検査値、血圧、有害事象、血中トラフ値のすべて）に問題がないと医師が判断した場合、2週毎に1 mg/kg/日ずつ（最大5 mg/kg/日）増量可とした。安全性（腎機能検査値、肝機能検査値、血圧、有害事象、血中トラフ値のいずれか）に問題があり医師が減量を必要と判断した場合、1回に限り0.5～2 mg/kg/日（最小2 mg/kg/日まで）減量可とした。

日以降の併用開始、薬剤の変更を除き可とされ、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤については、治験薬投与中の併用開始、薬剤の変更、増量を除き可とされた。

総投与症例数 89 例（本剤群 44 例、プラセボ群 45 例）全例が安全性解析対象及び有効性の FAS（Full Analysis Set）解析対象であり、本剤群の除外基準違反 1 例及びプラセボ群の併用制限療法違反 1 例を除く 87 例が PPS（Per Protocol Set）解析対象であった。中止例は 3 例（本剤群 1 例<治験実施計画書違反>、プラセボ群 2 例<いずれも治験への参加同意撤回>）であった。

主要評価項目である FAS における投与開始時から最終評価時の重症度スコア変化率（平均値±標準誤差、以下同様）は、本剤群-63.0±3.4%、プラセボ群-32.6±4.2%、投与開始時から最終評価時の罹病範囲スコア変化率は、本剤群-41.4±4.1%、プラセボ群-19.5±3.7%であり、いずれも群間に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$ 、対応のない t 検定）。両群間の差とその両側 95%信頼区間は、それぞれ-30.3% [-41.1, -19.6] 及び-21.8% [-32.8, -10.9] であった。

有害事象は本剤群 75.0%（33/44 例）、プラセボ群 73.3%（33/45 例）に認められた。死亡例はなく、重篤な有害事象は本剤群で 1 例（伝染性膿疱性/多形紅斑<いずれも最終投与から 13 日後に発現>）が因果関係ありとされたが、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象はなかった。副作用は、本剤群 52.3%（23/44 例）、プラセボ群 37.8%（17/45 例）に認められ、主な事象（臨床検査値異常変動を含む）は下表のとおりであった。

表 主な副作用（いずれかの群で 4%以上発現のもの）

	本剤群 N = 44	プラセボ群 N = 45
毛包炎	7 (15.9)	3 (6.7)
リンパ節症	2 (4.5)	1 (2.2)
カポジ水痘様発疹	2 (4.5)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	4 (8.9)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (4.4)
発熱	0 (0.0)	2 (4.4)
臨床検査値異常変動		
血中ビリルビン増加	5 (11.4)	5 (2.2)
血中トリグリセリド増加	4 (9.1)	0 (0.0)
好中球数増加	3 (6.8)	1 (2.2)
白血球数増加	3 (6.8)	0 (0.0)
リンパ球数減少	3 (6.8)	0 (0.0)
血中尿素増加	2 (4.5)	0 (0.0)
血中リン増加	2 (4.5)	0 (0.0)
単球数増加	1 (2.3)	4 (8.9)
尿中蛋白陽性	1 (2.3)	2 (4.4)

例数 (%)

以上より、申請者は、重症成人型アトピー性皮膚炎に対する本剤の有効性が認められ、臨床検査値、有害事象等を適切にモニタリングし、必要に応じて投与量を調節することにより、本剤を安全に使用可能であることが確認されたと考える旨を説明した。

2) 長期試験 (5.3.5.2-2 COLO400D1304 (1304 試験) <2004 年 5 月~2005 年 11 月>)

日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準（1994 年）」を満たし、厚生労働科学研究班「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002」に基づき最重症と診断され、重症度スコアが 30 以上かつ罹病範囲スコアが 50 以上の 20 歳以上 65 歳未満の成人型アトピー性皮膚炎患者（目標症例数 45 例）を対象に、被験者毎の皮膚症状に応じて、本剤の治療期及び休薬期を 52

週後まで交互に繰り返した際の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。(薬物動態に関しては、「(i) 臨床薬理の概要」の項参照)

用法・用量は、本剤 3 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて朝・夕食後に経口投与と設定され、投与開始 2 週後以降より「用量増量基準及び用量減量基準」⁷⁾に従い個々の被験者毎に 2~5 mg/kg/日の範囲で用量を調節可能とされた。1 回の治療期間は原則 8 週間とされたが、早期に皮疹が改善した場合(本剤投与 2 週後以降で、皮疹の早期改善の定義⁸⁾を満たした場合)には休薬期へ移行することとされ、また治療期を延長することでさらに皮疹の改善が期待できると治験担当医師が判断した場合は最長 12 週間までの延長も可能とされた。休薬期は 2 週間以上と設定され、休薬 2 週後以降に「治療期への移行基準」⁹⁾をすべて満たすまでの期間とされた。2 回目以降の治療期における本剤の投与量は原則 3 mg/kg/日とされたが、前回治療期の最終用量が 3 mg/kg/日以下であれば、これを初回投与量とすることも可とされた。52 週後の時点が治療期である場合は、治療期終了(最長 12 週後まで)時点で試験終了とされ、52 週後の時点が休薬期である場合は、52 週後以降で最初の観察・検査時点で試験終了とされた。なお、治験薬投与期間中のタクロリムス水和物軟膏(顔面及び頸部のみ)及びステロイド外用剤の併用は、治験薬投与中の併用開始、薬剤の変更を除き可とされ、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤については、治験薬投与中の併用開始、薬剤の変更、増量を除き可とされた。休薬期は、タクロリムス水和物軟膏、ステロイド外用剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤等で皮疹をコントロールすることとされた。

総投与症例数 56 例全例が安全性解析対象及び有効性解析対象であった。全例が治療期 1 回目を完了し、休薬期 1 回目に移行した。そのうち 49 例(87.5%)が治療期 2 回目に移行し、以降は 37 例(66.1%)が治療期 3 回目、27 例(48.2%)が治療期 4 回目、10 例(17.9%)が治療期 5 回目、1 例(1.8%)が治療期 6 回目に移行した。投与中止例は 5 例(8.9%)であり、中止理由は有害事象(気管支喘息の増悪)が 1 例、治験への参加同意撤回が 3 例、その他の理由(妊娠のため)が 1 例であった。投与中止例のうち治療期 2 回目における中止例が 2 例、休薬期 1 回目、2 回目及び 3 回目における中止例がそれぞれ 1 例であった。

各治療期の投与開始時を基準とした最終評価時の重症度スコア変化率、罹病範囲スコア変化率及び治療期が 8 週を超えた投与延長例は下表のとおりであった。

表 重症度スコア変化率、罹病範囲スコア変化率及び治療期が 8 週を超えた投与延長例

	例数	重症度スコア変化率 (%)	罹病範囲スコア変化率 (%)	治療期が 8 週を超えた投与延長例
治療期 1	56	-70.4±15.8	-48.3±24.3	25 例 (44.6%)
治療期 2	49	-58.8±21.4	-43.1±22.9	22 例 (44.9%)
治療期 3	37	-53.5±23.1	-40.6±22.2	15 例 (40.5%)
治療期 4	27	-58.1±17.3	-43.4±25.9	14 例 (51.9%)
治療期 5	10	-61.5±20.6	-46.0±24.8	7 例 (70.0%)
治療期 6	1	-50.0	-50.7	1 例 (100.0%)

平均値±標準偏差

⁷⁾ 本剤による効果が不十分かつ安全性(腎機能検査値、肝機能検査値、血圧、有害事象、血中トラフ値のすべて)に問題がないと医師が判断した場合、2 週毎に 1 mg/kg/日ずつ(最大 5 mg/kg/日)増量可とした。安全性(腎機能検査値、肝機能検査値、血圧、有害事象、血中トラフ値のいずれか)に問題があり医師が減量を必要と判断した場合、1 回に限り 0.5~2 mg/kg/日(最小 2 mg/kg/日まで)減量可とした。ただし、投与延長した場合には増量は不可とされた。

⁸⁾ 各治療期開始日のスコアに対して重症度スコアが 80%以上改善、かつ罹病範囲スコアが 80%以上改善した場合。

⁹⁾ 1) アトピー性皮膚炎の重症度が最重症の基準を満たしていること、2) 重症度スコアが 30%以上、3) 罹病範囲が 50%以上、4) 治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性上問題ないと判断した場合。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 100%（56/56 例）に認められた。死亡例はなく、重篤な有害事象は 5 例 5 件（因果関係が否定できない事象 2 例<網膜静脈閉塞、カポジ水痘様発疹各 1 例>、因果関係が否定された事象 3 例<白内障、アトピー性白内障、尿管結石各 1 例>）に認められたが、いずれも転帰は軽快又は回復であった。主な有害事象は、鼻咽頭炎 57.1 %（32/56 例）、リンパ球数減少 44.6 %（25/56 例）、血中ビリルビン増加 42.9 %（24/56 例）、血中トリグリセリド増加 35.7 %（20/56 例）、好酸球数増加及び白血球数増加各 33.9%（19/56 例）、毛包炎 30.4 %（17/56 例）、血中ブドウ糖増加 28.6 %（16/56 例）、ALT 増加及び血中リン増加各 26.8 %（15/56 例）、単球数増加、好中球数増加、尿中蛋白陽性各 25.0 %（14/56 例）、血小板数増加 23.2 %（13/56 例）、血中乳酸脱水素酵素増加 21.4 %（12/56 例）、ざ瘡 19.6 %（11/56 例）であった。副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 76.8 %（43/56 例）に認められ、主な事象（3 例以上発現したものは、毛包炎 19.6 %（11/56 例）、鼻咽頭炎 17.9 %（10/56 例）、血中ビリルビン増加 16.1 %（9/56 例）、ざ瘡 10.7 %（6/56 例）、単純ヘルペス、カポジ水痘様発疹、白血球数増加、喘息、咽喉頭疼痛各 7.1%（4/56 例）、ALT 増加、血中カリウム増加、リンパ球数減少、単球数増加、好中球数増加、血中リン増加、上腹部痛、悪心、結膜炎各 5.4 %（3/56 例）であった。

以上より申請者は、本剤の治療期及び休薬期を交互に繰り返す方法により、有害事象、臨床検査値等を適切にモニタリングし、必要に応じて患者毎に用量を調節しながら、長期にわたりアトピー性皮膚炎の症状をコントロールすることが可能と考える旨を説明した。

<審査の概略>

（1）臨床的位置付け等について

1) 効能・効果について

機構は、アトピー性皮膚炎の多くは外用療法等により治療可能であること、本剤投与により腎障害や肝障害などの重篤な副作用を発現する可能性があることが知られていることを考慮すると、申請のとおり、本剤の効能・効果は「既存治療で十分な効果が得られない患者」に限定することが適切であると考え、当該規定は臨床試験の選択基準に基づくものではないことから、現有の臨床試験成績に基づき、「既存治療で十分な効果が得られない患者」に対する本剤の有効性及び安全性を担保し得るか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ① 226 試験について；226 試験では、既存治療が無効又は適切ではない重症成人型アトピー性皮膚炎に係る効能・効果を取得することを想定し、被験者選択基準として、「ステロイド外用剤（又は経口剤）、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、光化学療法等による治療で効果が不十分又は無効の患者及び副作用によりこれら薬剤が使用できない患者」、及び「重症度スコアが 30 以上かつ罹病範囲スコアが 40 %以上¹⁰の患者」を設定していた。しかし、当時の基準は、現時点における標準治療であるステロイド外用剤を中心とする外用療法が十分に普及していなかった状況で規定されたものであることから、当該試験に組み入れられた被

¹⁰ 外用ステロイドは 1 日 10g 以上塗布すると全身性副作用を発現するとされており、当該量を塗布可能な面積は体表面積の 40 %程度に相当することから、外用治療との差別化を図る目的で規定された。

験者が、現状に照らしても「既存治療抵抗性患者」に合致するか否かを、下記の方法により検討した。

- アトピー性皮膚炎は重症や中等症、軽症の皮疹が混在した疾患であり、皮疹の重症度に応じて使用されるべき外用剤の種類、強度等が異なること、皮疹の重症度や面積に応じて改善に要する日数が異なること等を勘案すると、ステロイド外用剤を中心とする外用療法で十分な効果が得られない患者を一律に定義することは困難であるものの、これを確実かつ客観的に担保し得る基準として、「日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2004 改訂版」において「重症の皮疹には、必要かつ十分な効果を有するベリーストロングないしストロングクラスのステロイド外用剤を第一選択とする」と記載されていること、及び厚生労働科学研究班の「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2005」において「1~2 週間をめぐりに重症度の評価を行い、治療薬の変更を検討する」と記載されていることを参考に、

(基準 1) 「治験開始前 2 週間において、ベリーストロングクラスのステロイド外用剤により 14 日間治療されていた患者」、及び

(基準 2) 「治験開始前 7 日間以前に、ストロングクラス以上のステロイド外用剤による治療が開始され、7 日間以上治療されていた患者」

を設定した。症例報告書に記載された前治療歴に基づき各症例の当該基準への該当性を検討したところ、総投与症例中それぞれ 26.7% (28/105 例) 及び 41.0% (43/105 例) が合致することが確認された。

- 基準 1 及び基準 2 に該当した集団についてサブグループ解析を実施したところ、下表のとおり、いずれの集団についても、有効性及び安全性、並びに用量反応関係は全体集団の成績と同様の傾向を示すことが確認された。

表 「基準 1」に該当する症例の重症度スコア及び罹病範囲スコア変化率 (%)

	1 mg/kg 群 (7 例)	3 mg/kg 群 (7 例)	5 mg/kg 群 (10 例)	検 定 ^{a)}
重症度スコア変化率	-23.1±14.3	-47.5±6.9	-61.5±5.1	p=0.005
罹病範囲スコア変化率	-11.3±8.7	-19.2±6.2	-25.8±7.3	p=0.185

平均値±標準誤差 a) 直線的な改善の対比 (-1, 0, 1) を用いた分散分析

表 「基準 1」に該当する症例の有害事象及び副作用発現率

	1 mg/kg 群 (8 例)	3 mg/kg 群 (7 例)	5 mg/kg 群 (11 例)
有害事象発現例数	7 (87.5)	7 (100.0)	10 (90.9)
副作用発現例数	4 (50.0)	4 (57.1)	7 (63.6)

例数 (%)

表 「基準 2」に該当する症例の重症度スコア及び罹病範囲スコア変化率 (%)

	1 mg/kg 群 (12 例)	3 mg/kg 群 (15 例)	5 mg/kg 群 (16 例)	検 定 ^{a)}
重症度スコア変化率	-14.0±9.9	-35.3±8.5	-63.9±4.3	p<0.001
罹病範囲スコア変化率	-3.8±5.9	-18.8±6.5	-37.6±6.4	p<0.001

平均値±標準誤差 a) 直線的な改善の対比 (-1, 0, 1) を用いた分散分析

表 「基準 2」に該当する症例の有害事象及び副作用発現率

	1 mg/kg 群 (14 例)	3 mg/kg 群 (15 例)	5 mg/kg 群 (18 例)
有害事象発現例数	11 (78.6)	11 (73.3)	17 (94.4)
副作用発現例数	5 (35.7)	6 (40.0)	12 (66.7)

例数 (%)

- 次に参考データとして、基準 1 に該当しない症例について、治験実施施設に対し、調査症例が治験実施時に既存治療抵抗性患者であると判断された根拠、より広範な前治療歴等の再調査を依頼し、得られた調査結果を基に既存治療抵抗性患者の判断根拠を下表のように A～D に分類した上で（複数該当有り）、各症例において最も重要視されたと思われる根拠分類（以下、主要分類）に基づき、調査対象集団を大別した。この結果、226 試験には主要分類 C 及び D に該当する症例、すなわち、ステロイド外用剤による前治療が施行されていない又は確認されないまま既存治療抵抗性と判断された症例が比較的多く含まれていたことが明らかとなり、本試験実施時には治療ガイドラインが普及していなかったこと、1990 年代に起きたステロイドバッシングの影響でステロイド忌避例が多かったことなどの時代背景を反映したものであると推察された。本試験の選択基準に基づけば、治験実施当時の被験者選定に問題はなかったと考えるものの、ステロイド外用剤を中心とした治療法の啓蒙が進んだ現状に照らした場合には、当該患者を既存治療抵抗性患者とみなすことは必ずしも適切ではないと考えられた。一方、主要分類 B に該当する症例については、主要分類 A（上記基準 1 に該当）と同様にステロイド外用剤を中心とした前治療歴を主たる根拠として既存治療抵抗性であると判断されており、現状の基準にも合致する症例であると考えられた。

表 226 試験における主要分類別の集計

分類	既存治療抵抗性患者と判断された根拠	再調査対象例	再調査対象外
A	治験開始前 2 週間において、ステロイド外用剤を中心とした標準治療により十分な効果が認められなかった。	0 (0.0%)	28 (26.7%)
B	治験開始前 2 週間以前に、ステロイド外用剤を中心とした標準治療により十分な効果が認められなかった。	43 (41.0%)	0 (0.0%)
C	患者が治療経過の中で、ステロイド全般、あるいは高いランクのステロイド外用剤の使用を忌避した。	21 (20.0%)	0 (0.0%)
D	治療経過や臨床所見（難治性病変や紅皮症状態など）により、既存治療で十分な効果が期待できないと考えられた。	12 (11.4%)	0 (0.0%)
E	既存治療抵抗性患者とはいえない。	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不明	1 (1.0%)	0 (0.0%)

- 主要分類 A 及び B に該当する患者集団についてサブグループ解析を実施したところ、当該集団の有効性及び安全性、並びに用量反応関係は、全体集団の成績と同様の傾向を示すことが確認された。
- 以上より、226 試験成績に基づき、既存治療で十分な効果が得られないアトピー性皮膚炎患者に対する用法・用量の設定根拠を説明することは可能であると判断した。

② 1303 及び 1304 試験について；1303 及び 1304 試験では、本剤の適用対象として「最重症の成人型アトピー性皮膚炎患者」を想定し、被験者選択基準として、厚生労働科学研究班の「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002」の「最重症」の基準に従い、「強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上にみられること」、さらに、外用治療との差別化を図ることも考慮した基準として、「重症度スコアが 30 以上かつ罹病範囲スコアが 50 以上であること」を設定した。一方、ステロイド外用剤を中心とする標準治療で十分な効果が得られない患

者を一律に定義することは困難と考えたこと、また、組み入れ対象とする「最重症」の患者は、長期の治療期間を経ているものと想定され、既存治療抵抗性の患者に相当すると考えられたことから、「既存治療抵抗性」については特段の基準を設定しなかった。そこで、当該試験に組み入れられた被験者が既存治療抵抗性と判断し得るか否かを下記の方法により検討した。

- ・ 既存治療抵抗性患者であることを確かかつ客観的に担保し得る基準として、226 試験と同様の基準 1 及び基準 2 を設定し、これらを満たす症例を症例報告書の治療歴に基づき選別したところ、1303 試験ではそれぞれ 64.0 % (57/89 例、本剤群 29 例、プラセボ群 28 例) 及び 84.2 % (75/89 例、本剤群 38 例、プラセボ群 37 例)、1304 試験ではそれぞれ 64.3% (36/56 例) 及び 94.6 % (53/56 例) が当該基準に合致することが確認された。
- ・ 基準 1 及び基準 2 に該当した集団についてサブグループ解析を実施したところ、下表のとおり、いずれの集団についても、有効性及び安全性は全体集団の成績と同様の傾向を示すことが確認された。

表 1303 試験における「基準 1」及び「基準 2」に該当する症例の重症度スコア及び罹病範囲スコア変化率 (%)

		本剤群	プラセボ群	t 検定
基準 1 に該当する症例	重症度スコア変化率	-65.1±4.0	-36.0±5.4	p<0.001
	罹病範囲スコア変化率	-45.4±5.2	-25.2±4.3	p=0.004
基準 2 に該当する症例	重症度スコア変化率	-64.9±3.2	-36.3±4.4	p<0.001
	罹病範囲スコア変化率	-44.1±4.3	-22.4±3.9	p<0.001
FAS	重症度スコア変化率	-63.0±3.4	-32.6±4.2	p<0.001
	罹病範囲スコア変化率	-41.4±4.1	-19.5±3.7	p<0.001

平均値±標準誤差

表 1304 試験における「基準 1」及び「基準 2」に該当する症例の治療期 1 回目の重症度スコア及び罹病範囲スコア変化率 (%)

		本剤群
基準 1 に該当する症例	重症度スコア変化率	-68.8±2.7
	罹病範囲スコア変化率	-45.0±3.8
基準 2 に該当する症例	重症度スコア変化率	-70.0±2.2
	罹病範囲スコア変化率	-48.2±3.2
FAS	重症度スコア変化率	-70.4±2.1
	罹病範囲スコア変化率	-48.3±3.3

平均値±標準誤差

表 1303 試験における「基準 1」及び「基準 2」に該当する症例の有害事象及び副作用発現率

集団	治療群	例数	有害事象	副作用
			発現例数 (%)	発現例数 (%)
基準 1	本剤群	29	23 (79.3)	19 (65.5)
	プラセボ群	28	19 (67.9)	9 (32.1)
基準 2	本剤群	38	30 (78.9)	20 (52.6)
	プラセボ群	37	27 (73.0)	13 (35.1)
安全性解析対象	本剤群	44	33 (75.0)	23 (52.3)
	プラセボ群	45	33 (73.3)	17 (37.8)

例数 (%)

表 1304 試験における「基準 1」及び「基準 2」に該当する症例の有害事象及び副作用発現率

集団	例数	有害事象	副作用
		発現例数 (%)	発現例数 (%)
基準 1	36	36 (100.0)	28 (77.8)
基準 2	53	53 (100.0)	41 (77.4)
安全性解析対象	56	56 (100.0)	43 (76.8)

例数 (%)

- 次に参考データとして、基準 1 に該当しない症例について、調査症例が既存治療抵抗性患者であったか否かとその判断根拠、より広範な前治療歴等を再調査した結果、1303 試験の 2 例及び 1304 試験の 1 例については最重症の基準には合致するものの、既存治療抵抗性患者とは言えないと判断された。その他の調査症例については、226 試験と同様に A~D の主要分類に基づき大別可能であり、下表のとおり、1303 及び 1304 試験に組み入れられた被験者の大半は、前治療を主たる根拠として既存治療抵抗性患者と判断し得る主要分類 A 又は B に該当する症例であることが確認された。

表 1303 試験及び 1304 試験における主要分類別の集計

分類	1303 試験		1304 試験	
	再調査対象例	再調査対象外	再調査対象例	再調査対象外
A	0 (0.0)	58 (64.4)	0 (0.0)	36 (64.3)
B	26 (28.9)	0 (0.0)	12 (21.4)	0 (0.0)
C	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (3.6)	0 (0.0)
D	2 (2.2)	0 (0.0)	7 (12.5)	0 (0.0)
E	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)

例数 (%)

- 主要分類 A 及び B に該当する患者集団についてサブグループ解析を実施したところ、当該集団の有効性及び安全性は全体集団の成績と同様の傾向を示すことが確認された。
- 以上より、1303 及び 1304 試験成績に基づき、既存治療で十分な効果が得られないアトピー性皮膚炎患者に対する本剤の有効性及び安全性を説明することは可能であると判断した。

機構は、226 試験については、現状では必ずしも既存治療抵抗性患者とは言えない患者が含まれていることが示唆されたが、治験実施当時の治療環境を勘案するとやむを得なかったものと考え、また、追加検討において既存治療抵抗性患者であると示唆された症例は少数例に限定されるものの、当該集団と全体集団の成績に大きな乖離はないと考えられ、再調査結果においてもこれを支持するデータが示されていることから、当該試験成績を用法・用量の根拠データとすることは許容し得ると判断した。また、1303 及び 1304 試験についても、被験者の選択基準においてステロイド外用剤を中心とした治療で十分な効果が得られないアトピー性皮膚炎患者を一律に定義することが困難であることは理解でき、組み入れられた症例の多くは既存治療抵抗性であったとする申請者の説明に大きな矛盾はないと考えられることから、当該成績に基づき、既存治療で十分な効果が得られないアトピー性皮膚炎患者における本剤の有効性及び安全性を評価可能であると判断した。

2) 本剤の適切な投与対象について

機構は、本剤が安易に使用されないよう、効能追加承認後においても、適切な投与対象を可能な限り厳密に規定することが重要であると考えことから、医療現場での患者選定に係る具体的な対応策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本効能追加の承認後に関連学会等の協力を得てアトピー性皮膚炎治療における本剤の適正使用ガイドラインを作成する予定であり（「(4)安全性について」の項参照）、本剤の使用は「厚生労働科学研究班のアトピー性皮膚炎治療ガイドラインの最重症に該当する、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上にみられる患者であり、かつ過去の治療歴（薬剤、使用期間、効果・安全性）により、ステロイド外用剤等の既存治療では十分な効果が得られないことが確認された患者に限定される」旨を当該ガイドライン等に記載し、注意喚起する予定であると説明した。また、前述のとおり、既存治療で十分な効果が得られない患者を一律に定義することは困難であるものの、厚生労働科学研究班アトピー性皮膚炎治療ガイドラインにおいて、既存治療で1ヵ月程度治療しても皮疹の改善が認められない場合には専門の医師又は施設を紹介するよう記載されていること等を踏まえると、本剤はアトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通した皮膚科専門医により使用されるものと想定されることから、本剤の使用に際しては、日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドラインに即し、既存治療抵抗性の有無が適切に判断されるものと考えていると説明した。

機構は、アトピー性皮膚炎の治療における本剤とステロイド経口剤との使い分けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤とステロイド経口剤を直接比較した臨床試験成績はないが、厚生労働科学研究班のガイドラインにおいて、ステロイド経口剤の対象患者は本剤の予定対象患者と同様に「最重症患者」とされていること、海外で汎用されている International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD-II) (Ellis C et al, *Br J Dermatol* 148 Supple 63:3-10, 2003) においても、本剤とステロイド経口剤はともに「重症難治性状態」に対する治療薬と位置付けられ、寛解維持療法ではコントロールできない場合に用いるとされていることから、アトピー性皮膚炎の治療における本剤とステロイド経口剤の位置付けはほぼ同等であると考えられ、それぞれの安全性上のリスクから投与が制限されている患者を勘案して、いずれかの薬剤が選択されるべきものとする旨を説明した。

機構は、申請者の回答を概ね了承するが、本剤の使用がアトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通した医師に限定されるよう対策を講じる必要があり、製造販売後調査においても罹病範囲、治療歴等を調査項目とし、適切な対象患者が選定されていることを確認する必要があると考える。また、現時点では、アトピー性皮膚炎治療における本剤とステロイド経口剤の位置付けをほぼ同等とみなすことに大きな問題はないと考えるが、今後、関連学会等の協力のもとに、本剤の安全性、有効性等に係る情報を十分に集積した上で、両剤の適切な投与対象、使い分け等が検討されることが望ましいと考える。

3) 小児への適用について

機構は、小児のアトピー性皮膚炎患者に対する本剤の適用について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、小児においては、アトピー性皮膚炎の症状が重い場合でも成長に伴って軽快、さらには治癒する可能性があるため、必ずしも早急な治療的介入が必要となるわけではないと考えられること、また、本剤では腎障害等の重篤な副作用の発現が知られていることも考慮し、国内臨床試験では小児を対象に含めなかったことを説明し、アトピー性皮膚炎においては、小児への使用経験がなく、安全性が確立していない旨を添付文書等で注意喚起する予定であることを併せて回答した。

機構は、本剤の小児への適用の必要性については、小児における治療の実態等も踏まえ、専門協議においてさらに検討することにした。

(2) 有効性について

1) 有効性評価項目の妥当性について

機構は、国内臨床試験において有効性の主要評価項目とされた「重症度スコア」及び「罹病範囲スコア」について、その設定根拠を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、アトピー性皮膚炎の重症度について、国際的に統一された評価基準はないため、国内臨床試験の実施に際しては、欧米で開発された評価基準である *Severity Score of Atopic Dermatitis (SCORAD) index* (*European task force on atopic dermatitis, Dermatology, 186; 23-31, 1993*) について、① 人工的な皮膚症状（いわゆる引っ掻き傷）である浸出液/痂皮、並びに経口剤である本剤においては効果を期待できない皮膚の乾燥を評価項目から除外する、② アトピー性皮膚炎の基本的な皮疹である湿潤性紅斑及び痒疹、思春期・成人期に特徴的な湿疹局面、成人期に特徴的な浮腫性紅斑を評価項目に追加する、③ 同類の皮膚所見の繰り返し評価を避けるため評価項目を症状の類似性に基づきグループ化する、との改良を加えた上で、「紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化」の4症状からなる評価項目を設定し、次に、*rule of nines* (*Rajka G et al, Acta Derm Venereol Suppl, 144; 13-4, 1989*) を参考に、身体を頭頸部、軀幹前面、背部、左上肢、右上肢、臀部、右下肢及び左下肢の8カ所に分け、各部位における上記の皮疹の症状を「なし：0、軽症：1、中等症：2、重症：3」の4段階で判定し、その合計を「重症度スコア（最大値 96）」とする評価方法を策定したことを説明した。また、各部位における皮疹範囲を「0、1/3、2/3、3/3」の4段階で評価し、体表面積比より% 換算した上で、その合計を「罹病範囲スコア（最大値 100）」として用いたことを説明した。

機構は、重症度スコアについて、治療反応性が異なる可能性のある慢性病変（痒疹・苔癬化）と急性病変（紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、湿潤）を混在して評価したことの妥当性を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、① 1303 試験について、皮膚所見別の重症度スコア変化率の推移等を比較したところ、次表のとおり、「丘疹」及び「湿潤」については所見が認められない症例が散見されたものの、急性病変に分類される「紅斑・浮腫（浸潤）」及び慢性病変に分類される「痒疹・苔癬化」は全症例で認められ、試験開始時の各所見の分布及び重症度スコアに群間の偏りは認められなかったこと、② 本剤群、プラセボ群ともに、急性病変に分類される「紅斑・浮腫（浸潤）」の治療反応性が最も低く、同じく急性病変に分類される「湿潤」の反応性が最も良好で、慢性病変に分類される「痒疹・苔癬化」の反応性はこれらの急性病変の間に位置していたことから、急性病変と慢性病変の治療反応性に大きな違いはないと考えられたこと、また、③ 皮

皮膚所見の重症度スコア変化率の推移は急性病変及び慢性病変のいずれにおいても本剤群がプラセボ群に対して良好な改善を示していたことなどから、両病変を混在して評価することが、本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える旨を説明した。

表 皮膚所見別の重症度スコア及び変化率推移

皮膚所見	治療群	例数	開始時重症度スコア	所見あり例数	4 週後重症度スコア変化率(%)	8 週後重症度スコア変化率(%)
紅斑・浮腫(浸潤)	本剤	44	16.0±0.61	44	-45.7±2.92	-52.3±4.15
	プラセボ	45	14.8±0.62	45	-20.5±4.29	-27.4±4.20
丘疹	本剤	44	14.3±0.76	43	-53.9±4.51	-66.4±4.27
	プラセボ	45	14.3±0.74	45	-14.8±10.06	-26.9±8.71
湿潤	本剤	44	8.3±0.89	39	-68.8±6.48	-77.8±5.74
	プラセボ	45	7.7±0.98	38	-23.4±8.76	-30.3±14.34
痒疹・苔癬化	本剤	44	15.5±0.70	44	-50.1±3.69	-64.0±4.11
	プラセボ	45	11.5±3.99	45	-22.0±4.21	-30.9±5.87
皮膚所見合計	本剤	44	54.0±2.46	44	-51.9±3.14	-63.0±3.43
	プラセボ	45	51.1±2.40	45	-22.9±3.68	-32.6±4.18

開始時重症度スコア：平均値±標準誤差、重症度スコア変化率 (%)：平均値±標準誤差

機構は、以上の回答を了承し、本剤の有効性評価に大きな問題はなく、アトピー性皮膚炎の皮膚症状に対する本剤の改善効果は確認されているものと判断した。

(3) 用法・用量について

1) 適宜増減の規定について

機構は、本剤の吸収には個人差があること、また、腎機能障害等の重篤な副作用の発現に留意すべき薬剤であることを考慮すると、既承認の適応疾患と同様に、アトピー性皮膚炎に対する本剤の用法・用量に「症状により適宜増減」を規定することに異論はないが、プラセボ対照比較試験（1303 試験）及び長期試験（1304 試験）では、ほとんどの被験者で治験期間を通じて 3 mg/kg/日が投与されており、5 mg/kg/日までの増量を要した症例は 1303 試験の 2 例のみ（1304 試験は 0 例）であったことを踏まえ、最大用量 5 mg/kg/日までの増量を規定する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、臨床試験において 5 mg/kg/日までの増量を要した症例はわずかであったが、本剤の適応となる最重症のアトピー性皮膚炎患者においては、さらなる皮疹の増悪による QOL の低下や角質層の破壊による易感染状態から離脱するために、速やかな皮疹の改善が必要とされるため、3 mg/kg/日で十分な改善が得られない場合やより急速な改善を必要とする場合を考慮して、増量の選択肢が必要と考える旨を説明した。その上で申請者は、226 試験において 5 mg/kg/日では 3 mg/kg/日に比べ皮疹の改善効果が優れ、より速やかな改善が得られることが示されており、3 mg/kg/日に比べ有害事象発現率が高いため、開始用量としては推奨しないものの、その短期投与における忍容性が確認されていることなどを踏まえると、1 回の治療期が 12 週間以下に限定される本剤の短期的な使用方法において、5mg/kg/日を最大用量とすることは妥当と考えると説明した。

機構は、用量設定試験（226 試験）において、本剤 1 mg/kg/日では十分な有効性は認められず、3mg/kg/日未満の用量における有効性は明らかにされていないことを踏まえ、本剤の減量時の有効性を担保し得るのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、226 試験における 1 mg/kg/日群の投与 1 週後、2 週後及び 4 週後の重症度スコア変化率（平均値±標準誤差、以下同様）はそれぞれ-14.3±4.2 %、-17.7±5.6 %及び-21.4±6.4 %、罹病範囲スコア変化率はそれぞれ-2.8±2.3 %、-6.5±2.9 %及び-10.4±3.8 %であり、開始用量としては不十分であるものの、緩徐な改善効果が認められたこと、また、2～5 mg/kg/日の用量範囲で実施した 1303 及び 1304 試験において、開始用量（3 mg/kg/日）から減量した症例はそれぞれ本剤群 5/44 例及び 11/56 例であり、このうち 1303 試験の 1 例で減量後に重症度及び罹病範囲スコアの悪化がみられたが、他の症例では減量後も概ね改善効果が維持されていたことを勘案すると、減量時においても本剤の有効性を維持し得ると考える旨を説明した。

機構は、本剤の最大用量として 5 mg/kg/日を規定することは了承し得ると考えるが、国内臨床試験における 5 mg/kg/日の使用経験は少ないことから、製造販売後調査において増量時の安全性等をさらに検討する必要があると考える。また、国内臨床試験における減量例は少ないこと、226 試験においてはプラセボ群が設定されておらず、1303 試験のプラセボ群では 226 試験の 1mg/kg/日群と同様のスコア減少が認められていることを踏まえると、減量時の有効性に関する根拠は不十分であると考えことから、製造販売後調査において減量時の有効性をさらに確認する必要があると考える。

2) 投与期間について

機構は、長期試験（1304 試験）の投与期間（原則 8 週間、12 週間までの延長可）を踏まえ、「1 回の治療期間は 12 週間以内を目安とする」旨を添付文書の用法・用量に関する使用上の注意の項に記載する予定とされているが、プラセボ対照比較試験（1303 試験）における投与期間を 8 週間と設定した根拠、8 週投与時と 12 週投与時の有効性及び安全性の比較等を踏まえて、当該規定の妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、海外で行われた重症成人型アトピー性皮膚炎患者を対象に実施された長期投与試験（OL10085 試験）において、皮疹改善効果は投与開始 8 週間までにほぼプラトーに達することが示されていることを踏まえ、1303 試験における投与期間は 8 週間としたこと、1304 試験においても同様に投与期間は 8 週間を原則としたが、8 週間投与により皮疹の改善は認められるものの既存治療でコントロール可能な状態までには至らないケースを想定し、12 週間までの延長も可能としたことを説明した。その上で申請者は、① 長期試験における各治療期の投与延長例数及びそのスコア変化は次表のとおりであり、治療期 4 回目以降では投与延長例が 8 週以内の投与終了例を上回り、投与延長例のほぼ半数で延長によるスコアの減少が認められたこと、② 既存治療によるコントロールが期待できる目標重症度スコア値として、極めて限局された重度又は中等度の皮疹を想定した「6」、同様に目標罹病範囲スコア値として、ストロングステクラスのステロイド外用剤で全身性の副作用発現が生じない安全塗布量の目安（5g/日）の半量に当たる 2.5g で塗布可能な体表面積を想定した「10%」を規定し、これらいずれかの達成を「臨床的に意義のある改善」とみなし、投与延長例におけるスコア変化を検討したところ、次表のとおり、投与延長例が 1 例であった治療期 6 回目を除き、各期の投与延長例の約 25～70 %で臨床的に意義があるとみなし得る改善が認められたこと、③ さらに治療期 1 回目について

発現時期別の有害事象発現率¹¹を検討したところ、 ≤ 2 週：66.1% (37/56例)、 ≤ 4 週：48.2% (27/56例)、 ≤ 6 週：28.6% (16/56例)、 ≤ 8 週：36.4% (20/55例)、 ≤ 10 週：37.5% (18/48)、 ≤ 12 週：36.0% (9/25例)と、投与延長期間で発現率が高くなる傾向はなく、好発した事象もみられなかったことなどから、本剤投与8週時にさらなる皮疹の改善が期待できる場合には、既存治療でのコントロールが可能な程度までの改善を目的とした4週間程度の継続投与を許容すべきと考える旨を説明した。

表 投与延長例の重症度スコア及び罹病範囲スコア変化

治療期		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目
被験者数		56	49	37	27	10	1
投与延長例 [%] ^{a)}		25 [44.6]	22 [44.9]	15 [40.5]	14 [51.9]	7 [70.0]	1 [100.0]
重症度スコア ^{b)} (%)	減少	21 (84.0)	14 (63.6)	9 (60.0)	8 (57.1)	5 (71.4)	1 (100.0)
	不変	3 (12.0)	4 (18.2)	1 (6.7)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	増加	1 (4.0)	4 (18.2)	5 (33.3)	3 (21.4)	2 (28.6)	0 (0.0)
罹病範囲スコア ^{b)} (%)	減少	19 (76.0)	16 (72.7)	6 (40.0)	6 (42.9)	3 (42.9)	1 (100.0)
	不変	4 (16.0)	3 (13.6)	5 (33.3)	7 (50.0)	3 (42.9)	0 (0.0)
	増加	2 (8.0)	3 (13.6)	4 (26.7)	1 (7.1)	1 (14.3)	0 (0.0)

a) 各治療期の被験者数に対する割合 (%) を示した。

b) 各治療期8週時のスコアと比較して投与延長時の最終スコアが1以上減少を「減少」、変化なしを「不変」、1以上増加を「増加」とし、各治療期の投与延長例数に対する割合 (%) を示した。

表 投与延長例における10及び12週時の「臨床的に意義のある改善」例

治療期	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目
投与延長例	25	22	15	14	7	1
10週時・被験者数	25	22	15	14	7	1
どちらかのスコア改善例	16 (64.0)	9 (40.9)	7 (46.7)	4 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
12週時・被験者数	20	16	13	12	7	1
どちらかのスコア改善例	14 (70.0)	8 (50.0)	3 (23.1)	3 (25.0)	3 (42.9)	0 (0.0)

表中数値：被験者数、()：各週時点の投与延長例に対する「どちらかのスコア改善」例の割合 (%)

機構は、以上の回答を了承するが、本剤のアトピー性皮膚炎患者への使用は可能な限り短期間にすべきと考えることから、本剤の投与が漫然と継続されないよう、定期的な有効性及び安全性評価を実施すること、8週間で皮疹の改善が認められない場合は投与を中止すること等を併せて注意喚起することが重要であると考え。

(4) 安全性について

1) 長期間欠投与時の安全性等について

機構は、本剤の安全性プロファイル及び疾患の特性を考慮すると、アトピー性皮膚炎治療における本剤の主な投与意義は、短期間の投与により既存治療によるコントロールが可能な状態に皮疹を改善することにあると考えられること、また、長期試験(1304試験)では頻回の治療期を要した症例が比較的多くみられたことを踏まえ(52週間<最長64週間>における治療期回数; 1回7名、2回12名、3回10名、4回17名、5回9名、6回1名)、本剤の長期間欠投与の有用性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、本剤の適応となる最重症のアトピー性皮膚炎患者において、急性の悪化や悪化した状態が遷延した場合には、強いそう痒に伴う搔破による出血や表皮剥離、角質層の破壊によ

¹¹ 同一被験者に同一の有害事象が複数にわたって発現し、発現時期が異なる場合は、初発時期を採用。

る細菌やウイルスの易感染性、白内障や網膜剥離等の重篤な眼症状、睡眠障害等による QOL の低下が懸念されるため、本剤による治療後に既存治療でのコントロールが困難な患者においては、最重症の状態から離脱させ、皮疹の悪化の遷延を回避できるよう、本剤による治療を継続する意義があると考える旨を説明した。また、本剤による治療期が少なかった症例と治療期を繰り返した症例の治療期終了時点における重症度及び罹病範囲スコアには大きな相違はないことから、治療期を繰り返した症例においても、本剤投与により既存治療によりコントロール可能な程度にまで改善が得られているものと考えられ、アトピー性皮膚炎の発症には環境因子、発汗、搔破を含む物理的刺激、細菌・真菌、接触抗原、ストレス、食物等の複数の原因・悪化因子の関与が示唆されていることを勘案すると、本剤による再治療を繰り返すか否かは、休薬期における薬物治療に加えて、原因・悪化因子の除去、スキンケア等に大きく依存するものと考える旨を説明した。

さらに申請者は、1304 試験について、治療期別の有害事象及び副作用発現率を比較したところ、治療期 1 回目がそれぞれ 83.9 % (47/56 例) 及び 55.4 % (31/56 例)、2 回目が 93.9 % (46/49 例) 及び 57.1 % (28/49 例)、3 回目が 89.2 % (33/37 例) 及び 56.8 % (21/37 例)、4 回目が 92.6 % (25/27 例) 及び 44.4 % (12/27 例)、5 回目が 100 % (10/10 例) 及び 50.0 % (5/10 例)、6 回目がいずれも 100 % (1/1 例) と治療期別で大きな相違はみられず、その内容も治療期 5 回目の毛包炎及びざ瘡の発現率が他の治療期に比べ高かった以外には各治療期で同様であったこと、また、各治療期の投与 8 週時点における重症度及び罹病範囲スコア変化率を比較したところ、下表のとおり、各期とも同程度であり、繰り返し投与により効果が減弱する傾向はみられていないことから、本剤による治療が繰り返された場合にも安全性上のリスクを増大することなく、良好な臨床効果を得ることが可能と考えられる旨を説明した。

表 各治療期の投与8週時点における治療回数・治療期別の重症度スコア及び罹病範囲スコア変化率

治療回数	治療期	例数	重症度スコア変化率1 (%)	重症度スコア変化率2 (%)	罹病範囲スコア変化率1 (%)	罹病範囲スコア変化率2 (%)
1	1	7	-61.2±4.0	-61.2±4.0	-30.4±8.2	-30.4±8.2
2	1	12	-73.8±5.0	-73.8±5.0	-55.0±5.9	-55.0±5.9
	2	11	-60.0±6.1	-68.0±4.8	-42.9±5.7	-47.1±6.8
3	1	9	-63.8±6.0	-63.8±6.0	-35.3±6.7	-35.3±6.7
	2	10	-58.1±6.2	-66.0±4.3	-42.4±9.0	-46.2±6.3
	3	10	-64.3±6.2	-75.3±3.9	-45.3±5.9	-51.3±4.6
4	1	17	-56.5±4.6	-56.5±4.6	-41.4±6.3	-41.4±6.3
	2	16	-49.4±5.3	-55.8±5.1	-29.9±7.3	-38.1±6.6
	3	16	-43.7±5.2	-53.1±6.0	-32.4±4.8	-40.8±6.1
	4	16	-50.7±4.2	-57.1±4.7	-34.0±6.7	-41.6±6.3
5	1	9	-69.2±3.1	-69.2±3.1	-47.5±8.2	-47.5±8.2
	2	9	-58.9±8.1	-70.3±5.3	-42.8±8.8	-46.6±10.6
	3	8	-47.1±6.1	-64.4±3.6	-36.6±3.9	-48.1±4.1
	4	8	-60.9±4.5	-68.0±4.2	-47.3±6.8	-52.6±7.1
	5	9	-51.5±8.2	-62.7±5.5	-41.9±7.3	-49.1±7.3

変化率 1 ; Baseline を各治療期投与開始日とした変化率 (平均値±標準誤差) 変化率 2 ; Baseline を治療期 1 回目投与開始日とした変化率 (平均値±標準誤差)、治療期 6 回目は 1 例のみであるため省略。

機構は、長期試験 (1304 試験) とプラセボ対照比較試験 (1303 試験) の安全性データを比較し、長期間欠投与時に特異的に発現する事象、発現率が上昇する事象等がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、長期試験における発現率が10%以上で、プラセボ対照比較試験の本剤群より高い発現率を示した有害事象を検討したところ、下表のとおり、1304試験では1303試験に比べ血中ビリルビン増加、血中リン増加、血中尿酸増加、血小板数増加、血中カリウム増加等の発現率が上昇する傾向が認められ、本剤投与を繰り返すことで発現率が増加する可能性があることが示唆されたが、これらは既承認の適応疾患で既に知られている事象であり、頻回の臨床検査、モニタリングを実施し、発現時には減量、休薬等の適切な処置を施すことにより、アトピー性皮膚炎における長期使用例においても本剤を安全に使用できるものとする旨を説明した。さらに申請者は、効能追加承認後においても、1304試験による投与方法と同様に、本剤による治療は12週間以内の可能な限り短期間とし、治療後には2週間以上の休薬期を設ける旨を本剤の適正使用ガイドライン等で注意喚起することを予定しており、これにより、本剤の投与が定期的に見直されることとなり、本剤による治療が漫然と継続されることが避けられ、安全性上のリスクを軽減できるものと考えている旨を併せて説明した。

表 長期試験における発現率10%以上の有害事象（プラセボ対照比較試験との比較）

	プラセボ対照比較試験				長期試験 (全観察期)	
	本剤		プラセボ		例数	%
	例数	%	例数	%		
総被験者数	44		45		56	
血中トリグリセリド増加	7	15.9	6	13.3	20	35.7
白血球数増加	5	11.4	3	6.7	19	33.9
血中ビリルビン増加	8	18.2	2	4.4	24	42.9
血中リン増加	5	11.4	1	2.2	15	26.8
血中尿酸増加	0	0.0	0	0.0	6	10.7
血小板数増加	0	0.0	0	0.0	13	23.2
血中カリウム増加	1	2.3	0	0.0	8	14.3
白血球数減少	2	4.5	2	4.4	8	14.3
血中トリグリセリド減少	1	2.3	1	2.2	10	17.9
鼻咽頭炎	2	4.5	9	20.0	32	57.1
毛包炎	7	15.9	4	8.9	17	30.4
上腹部痛	2	4.5	0	0.0	9	16.1
下痢	2	4.5	1	2.2	6	10.7
頭痛	4	9.1	2	4.4	7	12.5
咽喉頭疼痛	0	0.0	0	0.0	9	16.1
ざ瘡	1	2.3	1	2.2	11	19.6
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	0.0	7	12.5

機構は、本剤の適用対象は最重症の既存治療抵抗性患者であることを踏まえると、既存治療への移行までには至らないまでも本剤投与により皮膚症状の改善がみられる患者において、本剤による治療が長期にわたり頻回に継続されることを必ずしも否定するものではないが、本剤の治療継続については、医師が患者のリスク・ベネフィットバランスを十分に勘案することは当然のこと、患者自身も本剤のリスクを十分に理解した上で、双方の協議の下、その必要性を慎重に判断する必要があると考える。また、現時点においては、長期間欠投与時も含め、アトピー性皮膚炎の治療における本剤の安全性上のリスクは既承認疾患でのリスクを上回るものではないと考えるが、アトピー性皮膚炎への使用に際してはリスク・ベネフィットバランスをより慎重に考慮する必要があると考えられることから、製造販売後調査において長期間欠投与時の安全性をさらに検討するとともに、頻回の間欠投与が必要となる患者がどの程度存在するのか、実際にどの程度の期間の治療継続を要するのか等についても調査し、長期間欠投与時の

安全対策の十分性を確認する必要があると考える。また、治療期・休薬期を繰り返すことによる治療反応性の減弱、症状の反跳の可能性等も含め、長期間欠投与時の有効性についても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) 効能追加承認後の安全対策について

機構は、アトピー性皮膚炎と同様、皮膚疾患である乾癬への本剤の使用において、副作用発現時の皮膚科と他科との連携等に関してどのような対策が講じられているのか、及びその実効性について説明した上で、アトピー性皮膚炎への使用に際して、現時点で想定している効能追加承認後の安全対策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の乾癬への使用に際しては、本剤の特徴や使用時の留意点等に加え、腎機能障害がみられた際の対応や実施すべき検査項目、腎臓内科等の他科専門医との連携、主な副作用対策等の安全対策を明記した「ネオーラルによる乾癬治療ガイドライン」を作成し、皮膚科専門医に提供・説明するとともに、患者やその家族、医療関係者等も参照できるよう、本ガイドラインを論文として公表する、さらに日本皮膚科学会や日本乾癬学会の専門医の協力を得て、学会開催時にシンポジウムを開催し、本剤の適正使用に関する啓蒙活動を今日まで継続的に実施する等の対応を行っていることを説明した。その上で申請者は、本剤での乾癬の適応取得後2001年1月から2007年6月までに認められた乾癬患者における重篤な副作用は、肝胆道系障害（肝機能異常5件、黄疸、肝障害 NOS 各1件）、血管障害（高血圧4件、起立性低血圧、大動脈解離各1件）、腎及び尿路障害（急性腎不全3件、増殖性糸球体腎炎2件、慢性腎不全の急性増悪、腎不全、急性腎不全、尿閉、血尿、腎機能障害、腎機能障害 NOS、腎障害 NOS、中毒性ネフロパシー各1件）等であり、この間の使用患者数は販売実績に基づき単年度あたり約6800人と推定されることを勘案すると、乾癬患者においてこれらの副作用が著しく高い発現率を示すものではないと考えられ、上記の対策により副作用発現に対する適切な対処がなされていると考えることを説明し、アトピー性皮膚炎での使用に際しても、乾癬における対応と同様に、関連学会等の協力を得て「ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療のガイドライン」を策定し、これを中心とした安全対策を講じる予定である旨を回答した。

機構は、アトピー性皮膚炎への効能追加に伴い、皮膚科における本剤の使用の増大が想定されることから、皮膚科において腎障害等の副作用の発現に適確に対処できるよう、乾癬での使用状況等を精査した上で慎重な対策を講じる必要があると考える。

Ⅲ. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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、その結果、特に問題は認められなかったことから提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）に対し

て GCP 実地調査が行われ、その結果、一部の治験実施医療機関において、説明文書に記載されていた血液検査採取量の倍量の採血が行われていた事例（集中測定機関依頼分と施設内測定分）、治験実施計画書からの逸脱（治験薬投与量の処方誤り）、症例報告書と原資料との間の不整合（有害事象及び合併症の記載の有無等）が認められた事例、治験依頼者において、上記の事例に対し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難い事例が認められたものの、大きな問題はなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のアトピー性皮膚炎に対する有効性は示されていると判断する。安全性については、現時点で特に大きな問題は認められないと考えるが、製造販売後調査において長期間欠投与時の影響等も含めさらなる確認が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 20 年 7 月 16 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検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 本剤の使用医師について

機構は、専門協議における検討を踏まえ、本剤の適正使用が徹底されるよう、「本剤の使用はアトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで行う」旨を添付文書に記載するよう求めたところ、申請者は添付文書の警告の項に記載し、十分な注意喚起を行うと回答した。

2. 小児への適用について

機構は、専門協議における検討を踏まえ、本剤は学童期以上の小児患者においても有用である可能性があることから、当該小児患者への本剤の適用について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、小児のアトピー性皮膚炎については、皮膚組織、原因・悪化因子及びそれらに応じた治療方針が成人とは異なることが厚生労働科学研究班アトピー性皮膚炎治療ガイドラインにおいて周知されていること、小児への適用に際しては、本剤の用法・用量、成長過程にある皮膚や他臓器等への影響について十分な検討を要することから、添付文書には「アトピー性皮膚炎については、小児に対する安全性は確立していないので、本剤投与による有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しない」旨を記載し、注意喚起を行う予定であり、現時点において本剤の小児患者への適用は計画していない旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承するが、本剤の小児アトピー性皮膚炎患者への適用については、小児科の医学専門家等の意見も聴取した上で、その必要性の有無を今後さらに調査するよう検討を促した。

3. 製造販売後調査等について

機構は、本効能追加については、適正使用の観点から、罹病範囲、重症度、前治療歴等に基づき適切な投与対象が選択されているか否か、長期にわたる頻回の間欠投与が必要となるケースが想定されるため、どの程度の患者が、どの程度の期間の間欠投与を要するのか等を含め、長期間欠投与時の安全性、有効性をさらに検討すること等が必要と考えることから、これらの情報が適切に収集可能な製造販売後調査を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、1000 例程度を対象とした長期特定使用成績調査を実施し、適切な投与対象が選択されているか確認できるよう、投与開始前の重症度（厚生労働省科学研究班のガイドラインの最重症に該当するか否か）、罹病範囲、前治療歴を調査項目とすること、本剤による初回治療

終了時以降、再燃により本剤の再投与が行われた症例については可能な限り再審査期間終了日まで観察を継続すること、また、3 mg/kg/日の開始用量から投与量を増減した際の安全性・有効性への影響、血中トラフ濃度と安全性との関連等について検討することを説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきと考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の効能追加を承認して差し支えないと判断する。本剤の本効能に係る再審査期間は、4年とすることが適当と判断する。