

審査報告書

令和2年1月9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%
[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31年3月28日
[剤形・含量] 1瓶(50 mL)中にシクロスポリン 5.0 gを含有する内用液剤
[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] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)に対する有効性は示され、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）
9. 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）

（下線部追記）

[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、脾移植の場合

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ヵ月間継続し、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。

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。

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。

12. 川崎病の急性期の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日2回に分けて原則5日間経口投与する。

(下線部追記)

審査報告(1)

令和元年11月25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%
[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31年3月28日
[剤形・含量] 1瓶(50 mL)中にシクロスポリン 5.0 gを含有する内用液剤

[申請時の効能・効果]

- 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
- 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)、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)
- 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、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)
- 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)
- 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)
- 川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)

(下線部追記)

[申請時の用法・用量]

- 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。
- 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。
- 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ヵ月間継続し、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。

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。

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。

12. 川崎病の急性期の場合

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5日間経口投与する。なお、血中トランプ値により適宜増減する。

(下線部追記)

[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.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
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.....	3
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.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
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..	4
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.....	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

川崎病は、主として乳幼児が罹患する、原因不明の血管炎症候群である。国内の診断基準では、6つの主要症状（①発熱、②両側眼球結膜の充血、③口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤等の口唇・口腔所見、④発疹、⑤四肢末端の変化、⑥急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹）のうち5つ以上の症状を伴う場合に川崎病と診断される（川崎病診断の手引き改訂第6版（厚生労働省川崎病研究班 2019））。冠動脈が侵襲されることにより川崎病の合併症としてCALを合併することが知られており（川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン（2013年改訂版））、CALは突然死や心筋梗塞を引き起こす等、致命的な転帰に至る場合がある。

川崎病の急性期治療の目標は、可能な限り早期に炎症反応を終息させ、CALの合併を最小限に抑制することである。川崎病の急性期では、静注用免疫グロブリン（IVIG）の単回静脈内投与とアスピリン（ASA）の経口投与の併用療法が標準治療と位置付けられているが、当該標準治療では十分な効果が得られない患者も存在し、このような患者ではCALの合併リスクが高いとの報告がある（Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 1144-8、Pediatr Cardiol 2003; 24: 145-8等）。

今般、標準治療に対して不応が予測される急性期の川崎病患者を対象とした国内第Ⅲ相医師主導治験の結果等に基づき、川崎病の急性期に係る効能・効果及び用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

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、2019年10月現在、海外90カ国以上で様々な効能・効果で承認されているが、川崎病の急性期を効能・効果として承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は既承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、本薬の効力を裏付ける薬理作用について、以下のように説明した。川崎病は、原因となる病原体は特定されていないが、感染が重要な契機になって発症することが示唆されており、発症急性期よりTNF- α 、IL-2等の炎症性サイトカイン及びMCP-1等のケモカインの発現が亢進する免疫異常疾患である（Autoimmun Rev 2015; 14: 703-9）。好中球の動脈壁への浸潤を特徴として血管内皮表面より開始される壊死性動脈炎、リンパ球や好酸球等の炎症性細胞の冠動脈等への浸潤を特徴とし血管外膜から内腔へと進行する亜急性慢性血管炎、及び平滑筋細胞由来筋線維芽細胞の血管壁内腔における異常増殖が複合的に起こることで多様な臨床症状を呈することが報告されている（Nat Rev Rheumatol 2015; 11: 475-82）。冠動脈が侵襲されることによりCALを合併し、突然死や心筋梗塞を引き起こして致命的な転帰に至る場合がある。また、川崎病への遺伝的要因の関与も報告されており、抗原提示を受けた免疫細胞においてCa²⁺/活性化T細胞核内因子（NFAT）経路の細胞内シグナル伝達を負に制御する役割を有するITPKC及びCASP3が、川崎病の感受性遺伝子であることが推定されていることから、川崎病患者では遺伝子多型によるCa²⁺/NFAT経路の負の制御不全により免疫細胞の過剰な活性化が潜在している可能性が示唆されている（Nat Genet 2008; 40: 35-42、Hum Mol Genet 2010; 19: 2898-906）。

本薬は、T細胞内でシクロフィリンと複合体を形成した後、カルシニューリンに結合してその活性を阻害し、NFATの脱リン酸化を阻止することにより、IL-2等のサイトカイン産生を阻害して免疫抑制作用を示す。上記のとおり川崎病ではT細胞を含む免疫細胞やNFAT経路を介した免疫異常（サイトカイン産生の亢進）が血管炎症候群やCALの合併を引き起こす可能性が示唆されていることから、当該経路に対して抑制作用を示す本薬による有効性が期待できると考えた。

機構は、本申請にあたり新たな薬理試験成績は提出されていないものの、これまでに検討された本薬の作用機序、川崎病の病態生理学的特徴等を踏まえると川崎病の急性期に対する効果は期待できるものと判断する。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は既承認時に評価済みであることから、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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

CsA-004 試験では、本邦の市販製剤（内用液）が用いられた。

本薬の血中濃度は本邦で製造販売承認された体外診断用医薬品を用いて測定され、定量下限は16.5～40 ng/mLであった。

6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、PKパラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 川崎病患者を対象とした国内第Ⅲ相医師主導治験（CsA-004試験、CTD 5.3.5.1.1）

川崎病患者86例に、本剤2.5 mg/kg（投与3日目に本薬の血中トラフ濃度に応じて用量調節）を1日2回で5日間経口投与したとき、本薬の血中トラフ濃度は、投与3日目で 122.38 ± 55.45 ng/mL、投与5日目で 112.49 ± 42.36 ng/mLであった。なお、規定された血中トラフ濃度の範囲（60～200 ng/mL）を外れたことを理由に、投与3日目に3例で減量、1例で増量した。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、川崎病患者における本薬の曝露量と小児に対する既承認用法・用量における本薬の曝露量との異同について、以下のように説明した。

小児のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性）患者における本薬の用法・用量は、川崎病患者での設定と同様に、5 mg/kg/日を1日2回で開始し、本薬の血中トラフ濃度に応じて適宜調節することとされている。小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン（2013）における小児のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性）患者での目標とする血中トラフ濃度の範囲（投与開始～3カ月後：100～150 ng/mL、3カ月後～1年後：80～100 ng/mL、1年後以降：60～80 ng/mL）の上限は川崎病患者と比較して低いものの、添付文書において1カ月に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旨注意喚起されていることを踏まえると、医療現場において小児のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性）患者が投与5日後までに血中トラフ濃度を測定することは考えにくいと、少なくとも投与開始から5日間は川崎病患者と同様に初回投与量である5 mg/kg/日を1日2回で投与されていると考えられる。

小児のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性）患者の投与開始初期の投与量での血中トラフ濃度に関するデータは得られていないものの、本薬の薬物動態は、健康成人に本薬800 mgを投与したときまで用量比例性が認められていることから（Pharm Res 1994; 11: 301-4）、川崎病患者とネフローゼ症候群患者の1回投与量で補正した血中トラフ濃度に基づきこれらの集団間の曝露量を比較することとした。小児のネフローゼ症候群患者に本剤を1日2回投与したときの血中トラフ濃度（ 65.6 ± 17.6 ng/mL）から算出した平均1回投与量（1.65 mg/kg）あたりの血中トラフ濃度は39.8 ng/mLであり（Tohoku J Exp Med 2010; 220: 183-6）、川崎病患者を対象としたCsA-004試験における投与開始3及び5日後の平均1回投与量（それぞれ2.48及び2.47 mg/kg）あたりの血中トラフ濃度はそれぞれ 49.3 ± 21.8 及び 45.7 ± 17.6 ng/mLであったことを踏まえると、川崎病患者と小児のネフローゼ症候群患者では1回投与量で補正した本薬の曝露量に大きな違いはないと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤5 mg/kg/日を1日2回で川崎病患者に投与した場合に小児に対する既承認用法・用量での曝露量と比較して大きな違いが生じる可能性は低いと判断する。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す 1 試験が提出された（PK については、「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」の項参照）。

表 1 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CsA-004	III	急性期の川崎病患者	175 例	IVIG 群：IVIG 2 g/kg を 20 時間以上かけて単回点滴静脈内投与 本剤+IVIG 群：IVIG (IVIG 群における用法・用量と同様) に加え、本剤 2.5 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間経口投与	有効性 安全性 PK

7.1 国内第Ⅲ相医師主導治験（CsA-004 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2014 年 5 月～2016 年 12 月）

IVIG 不応と予測された急性期の川崎病患者における本剤の有効性、安全性及び PK を検討する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 22 施設で実施された（目標症例数：172 例）。

用法・用量は、IVIG 群では IVIG 2 g/kg を 20 時間以上かけて単回点滴静脈内投与とされ、本剤+IVIG 群では IVIG (IVIG 群における用法・用量と同様) に加え、本剤 2.5 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間経口投与することとされた（初期治療）。本剤の用量について、投与 3 日後に本薬の血中トラフ濃度が測定され、60～200 ng/mL の範囲になれば治験担当医師の判断で用量を増減することとされた。また、いずれの投与群においても ASA 10 mg/kg を 1 日 3 回経口投与することとされ、解熱ポイント（解熱と判断された 24 時間前の時点）から 48～72 時間の解熱（体温 37.5℃未満が 24 時間以上継続した場合）を確認後、5 mg/kg の 1 日 1 回投与に減量し、少なくとも発熱後 6 週間は投与を継続することとされた。初期治療に対し、治療不応の定義（①初期治療不応：IVIG 投与の開始時点から 48 時間後に体温 37.5℃未満が得られなかった場合、若しくは 48 時間以降も解熱の定義を満たさなかった場合、又は②川崎病の再燃：いったん解熱した後に再び川崎病の主要症状の発現とともに発熱し、他の発熱性疾患（細菌感染、ウイルス感染等）が否定的であった場合）を満たす被験者に対しては、IVIG 2 g/kg を再投与することとされた（追加治療）。さらに、追加治療によっても体温が 37.5℃未満を得られない被験者に対して、「川崎病急性期治療のガイドライン（平成 24 年改訂版）」（以下、「治療ガイドライン」）に準じり、治験担当医師の判断で追加の治療が実施された（後治療）。試験期間は、スクリーニング期、治療期（5 日間）及び後観察期（80 日間）とされた。

主な選択基準は、川崎病と診断され²⁾、診断が発熱から 7 病日以内で、小林らのスコア（Circulation 2006; 113: 2606-12）が 5 点以上かつ 4 カ月齢以上の患者とされた。なお、川崎病の既往がある患者、登録前に CAL の合併がある患者、治療開始が 9 病日以降になる患者は除外された。本試験では、性別（男性、女性）、月齢（12 カ月未満、12 カ月以上）、小林らのスコア（7 点未満、7 点以上）を調整因子とする動的割付（割付比 1 : 1）が実施された。

無作為化された 175 例（本剤+IVIG 群 87 例、IVIG 群 88 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 174 例（本剤+IVIG 群 87 例、IVIG 群 87 例）が SAF とされた。このうち、主要評価項目がすべて欠測

1) 後治療開始前に心エコー検査を実施して CAL（3 mm 以上）の有無を確認することとされ、CAL の合併が認められた場合は、本剤を含む 3rd line の治療法から選択し、CAL の合併が認められなかった場合は、本剤を除く 3rd line の治療法から選択することとされた。

2) 川崎病診断の手引き改訂第 5 版（厚生労働省川崎病研究班 2002）に基づき診断された。

した1例を除く173例（本剤+IVIG群86例、IVIG群87例）がFASとされ、主要な有効性解析対象集団とされた。治験中止例はIVIG群の3例に認められ、中止理由は、治験担当医師の判断2例、同意撤回1例であった。追加治療が実施された被験者の割合は、本剤+IVIG群で44.2%（38/86例）、IVIG群で44.8%（39/87例）、後治療が実施された被験者の割合は、本剤+IVIG群で17.4%（15/86例）、IVIG群で16.1%（14/87例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた試験期間中のCAL³⁾の合併割合は、表2のとおりであり、発現割合について群間で統計学的有意差が認められた（割付因子（性別、月齢、小林らのスコア）で層別したMantel-Haenszel検定、 $p = 0.0101$ ）。

表2 試験期間中のCAL合併割合（FAS）

	本剤+IVIG群 (86例)	IVIG群 (87例)	リスク比 ^{a)}
CAL合併割合	14.0 (12)	31.0 (27)	0.462 [0.248, 0.860]

発現割合%（発現例数）

a) Mantel-Haenszel推定法により割付因子で調整して推定した本剤+IVIG群のIVIG群に対するリスク比 [95%信頼区間]

安全性について、有害事象の発現割合は本剤+IVIG群で54.0%（47/87例）、IVIG群で42.5%（37/87例）であり、いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象は表3のとおりであった。

表3 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象（SAF）

MedDRA PT	本剤+IVIG群 (87例)	IVIG群 (87例)
川崎病	25.3 (22)	10.3 (9)
嘔吐	5.7 (5)	1.1 (1)
蕁麻疹	3.4 (3)	0 (0)
鼻出血	6.9 (6)	5.7 (5)
肝機能異常	3.4 (3)	1.1 (1)
心不全	0 (0)	3.4 (3)

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤+IVIG群で9.2%（8/87例：川崎病6例、蕁麻疹、肝機能異常各1例）、IVIG群で6.9%（6/87例：心不全3例、川崎病2例、気管支肺炎1例）に認められ、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、本剤+IVIG群の蕁麻疹、肝機能異常各1例であった。

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

機構は、本邦の川崎病の急性期治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう求めた。

3) 独立心エコー評価委員会において盲検下で判定された。冠動脈エコー画像が独立した3名の小児循環器専門医により評価され、右冠動脈近位部（Seg 1）、左冠動脈主幹部（Seg 5）、左前下行枝（Seg 6）、左回旋枝近位部（Seg 11）を対象に、①5歳未満では、最大径3mm以上又は近接する冠動脈径の1.5倍以上の径を有する冠動脈セグメントが認められる、②5歳以上では、最大径4mm以上、又は近接する冠動脈径の1.5倍以上の径を有する冠動脈セグメントが認められる、③ベースライン径の1.5倍以上に拡大した冠動脈セグメントが認められる、④内腔形態が明らかに不整な冠動脈セグメントが認められる、のいずれかが該当する場合、CALと判定された。

申請者は、以下のように回答した。川崎病の急性期治療の目標は、CALの合併を最小限とするために、強い炎症反応を可能な限り早期に終息させることである。現在、初期治療としてIVIG、プレドニゾン、ASA、他の治療の不应例に対する治療としてインフリキシマブ、血漿交換療法が川崎病に使用可能であり、治療ガイドラインでは、IVIGとASAの併用療法（IVIG療法）が1st lineとされている。当該標準治療により、概ね80%の患者は解熱するが、残りの約20%の患者はIVIG投与終了後24時間以内に解熱しないか再燃するIVIG不应例であり、IVIG不应例ではCALの合併リスクが高いことが問題となっている。治療ガイドラインにおいて、IVIG不应の場合は、2nd lineとして、IVIGの再投与、プレドニゾン、メチルプレドニゾンパルス及びウリナスタチンを投与することとされている。また、IVIG不应を予測するリスクスコア（Circulation 2006; 113: 2606-12、J Pediatr 2006; 149: 237-40等）によりIVIG不应予測例と判断された場合には、プレドニゾン又はメチルプレドニゾンパルスを1st lineとし、IVIG療法に追加投与することを考慮するとされている。さらに、2nd lineに対しても不应であった場合の3rd lineとして、IVIGの再投与、プレドニゾン、メチルプレドニゾンパルス、インフリキシマブ、ウリナスタチン、本剤を含む免疫抑制剤、血漿交換療法が挙げられており、IVIG不应予測例と判断された場合には、これらの治療を2nd lineとして用いることを考慮するとされている。

CsA-004試験では、IVIG不应と予測された急性期の川崎病患者に対し、治療初期からIVIG療法と本剤を併用することにより、IVIG療法と比較してCALの合併が有意に抑制されたことが示されたことから、IVIG療法と本剤との併用投与は、IVIG不应予測例に対する治療選択肢の一つになると考える。また、IVIG不应例に対する追加の治療に使用された場合でも本剤の有用性が期待されると考えており、治療選択肢の一つになると考える（「7.R.4.1 効能・効果について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。川崎病の急性期治療において、治療ガイドラインではIVIG療法が1st lineの標準治療として確立している。その一方で、川崎病患者の約20%（第25回川崎病全国調査（<https://www.jichi.ac.jp/dph/wp-dph/wp-content/uploads/2019/09/1bb34be7b6c9f852c1df45cc2ac4152c-1.pdf>（最終確認日：2019年11月12日））がIVIG不应例であり、IVIG不应例への対応として従来はIVIGの再投与が一般的であったが、近年では治療ガイドラインにおいて2nd line及び3rd lineとしてIVIGの再投与以外の治療選択肢が挙げられている。また、リスクスコアで層別化されたIVIG不应予測例に対してはIVIG不应例に対する2nd line又は3rd lineの治療をそれぞれ1st line又は2nd lineとして使用可能とされている。

今般、CsA-004試験において、IVIG不应と予測された急性期の川崎病患者で、治療初期からIVIG療法と本剤を併用し、IVIG療法と比較してCALの合併が有意に抑制されたこと等から、当該患者における本剤の有効性が期待でき、得られる有効性を考慮すると安全性は許容可能であると判断する（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。また、IVIG不应の川崎病患者については、CsA-004試験には組み入れられておらず、本剤の有効性及び安全性は直接検討されていないものの、CALの合併の危険がある重症例であること、治療ガイドラインにおいて本剤を含む免疫抑制剤が3rd lineとして記載されていること等を踏まえると、IVIG不应例も本剤の投与対象から排除しないことが妥当と判断する。詳細については、「7.R.4.1 効能・効果について」の項で引き続き検討する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 試験デザインについて

機構は、CsA-004 試験が非盲検試験とされた理由、及び非盲検試験である当該試験での群間比較に影響しうるバイアスを軽減するために講じられた方策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。治験薬提供者である申請者による本剤のプラセボ製造が困難であったことから、医師主導治験である CsA-004 試験で二重盲検デザインを採用することは困難と判断された。そのため、CsA-004 試験は非盲検試験とされ、主要評価項目である CAL の合併の評価については、PROBE 法を採用し、複数の小児循環器専門医から構成される独立心エコー評価委員会を設置し、記録された心エコー図検査画像を盲検下で評価・判定することとされた。その他の有効性評価項目（解熱、CRP 値等）については、第三者による評価等はなされていないが、多くは客観的な評価項目であることから、評価者バイアスはほとんど介在していないと考える。

機構は、CsA-004 試験の主要評価項目を「試験期間中における CAL 合併割合」としたことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。川崎病の冠動脈炎は、6～8 病日頃に動脈の内膜及び外膜の炎症細胞浸潤として始まり、10 病日頃に動脈全層の炎症（汎動脈炎）に至り、直ちに動脈全周の炎症へと進展する。動脈構築を保つ上で重要な構成成分である内弾性板や中膜平滑筋層は単球やマクロファージ、好中球等により傷害され、12 病日頃に動脈の拡張が始まることから、炎症抑制を目的とした急性期治療は動脈構築が破壊される 10 病日までに終了することが重要と考えられている (Pediatr Int 2005; 47: 305-10、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン (2013 年改訂版))。川崎病の急性期治療では、強い炎症反応をできる限り早期に終息させ、突然死や心筋梗塞を引き起こし得る CAL の合併を最小限にすることが目標とされていることから、CAL の合併割合を主要評価項目として設定した。CsA-004 試験の CAL の定義については、川崎病による冠動脈障害診断の基準化に関する小委員会が作成した「川崎病による心血管障害の診断基準」(川崎病による冠動脈障害診断の基準化に関する小委員会昭和 58 年度研究報告書) を踏まえて設定した。評価期間について、川崎病心臓血管後遺症の治療と診療に関するガイドライン (2013 年版) に「高度の炎症細胞浸潤は 25 病日ごろまで継続し、40 病日ごろには炎症はほぼ鎮静化する。」とあるように、一般的に冠動脈所見が落ち着くまで 1 カ月以上かかる患者もいると考えられること、発症 3 カ月後には急性期の冠動脈所見が安定している患者が多いと考えられることから、実臨床における受診間隔等も考慮して 12 週間と設定した。以上より、CsA-004 試験の主要評価項目を「試験期間中における CAL 合併割合」としたことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。CsA-004 試験が非盲検試験であり、主要評価項目については PROBE 法による評価がなされたことについて、二重盲検試験として実施される場合と比較して治験担当医師等による被験者管理や有効性評価の際にバイアスが生じやすい状況となっていたことは否定できないが、本剤のプラセボの提供を受けられなかったこと等を踏まえるとやむを得なかったものとする。その上で、本剤の有効性の評価について、バイアス低減のために考え得る方策が講じられていたと評価できること等を考慮し、本試験成績に基づき本剤の有効性に関する一定の評価は可能であると判断する。

主要評価項目については、川崎病の予後に対する CAL の影響、及び川崎病の急性期治療の目標を踏まえると、CAL の合併割合を設定したことは妥当である。また、評価期間について、発症から約 40 病日以降では急性期冠動脈炎の沈静化が得られており、全身状態及び心エコー図所見が安定していると考えられること、実臨床における受診間隔等を考慮し本剤投与後 12 週間と設定したことも妥当であると判断する。

7.R.2.2 本剤の有効性について

機構は、CsA-004 試験において、本剤+IVIG 群で IVIG 群と比較して有害事象としての川崎病の発現が多かった理由、及び有効性の副次評価項目のうち、追加治療を要した被験者の割合が本剤+IVIG 群で IVIG 群と同程度となった理由を考察した上で、CsA-004 試験において本剤に期待される有効性が示されたと判断できるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CsA-004 試験では、初期治療不応例及び初期治療反応例のうち再燃例に対して追加治療（IVIG 2 g/kg の静脈内投与）を実施する規定とされ、本剤+IVIG 群及び IVIG 群における初期治療及び追加治療に対する反応性の内訳は、図 1 のとおりであった。本剤+IVIG 群では IVIG 群と比較して、初期治療不応例は少なかった一方（本剤+IVIG 群：15 例、IVIG 群：32 例、以下同順）、初期治療反応例（71 例、54 例）のうち一度解熱した後に再燃した症例も多く認められ（23 例、7 例）、結果として追加治療を要した被験者の割合が投与群間で同程度となったものとする。なお、CsA-004 試験において、有害事象としての川崎病の発現割合が本剤+IVIG 群で 25.3%（22/87 例）と、IVIG 群 10.3%（9/87 例）と比較して高かったが、その大部分が初期治療反応例における再燃例（本剤+IVIG 群 16 例、IVIG 群 5 例）及び初期治療不応例（本剤+IVIG 群 5 例、IVIG 群 3 例）で、追加治療を要した被験者で発現しており、本剤+IVIG 群で再燃例が多かったことに起因する結果と考える。

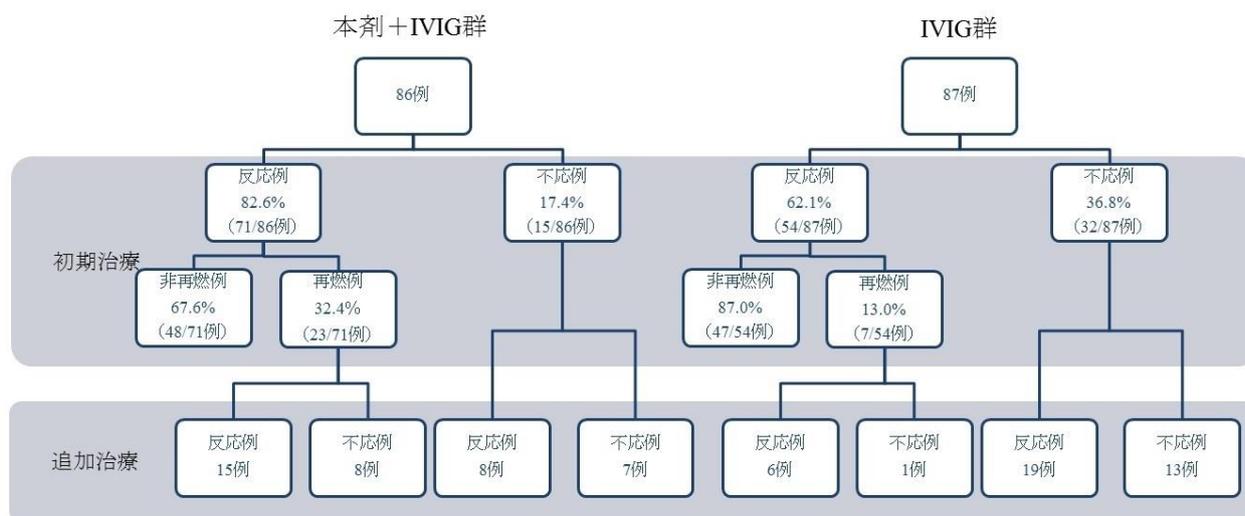


図 1 初期治療及び追加治療に対する反応性の内訳

初期治療反応例のうちの再燃例の割合が、本剤+IVIG 群で 32.4%（23/71 例）と、IVIG 群の 13.0%（7/54 例）と比較して高かったことから、本剤投与時に川崎病の再燃リスクが高まる可能性がないか考察した。

投与群間の被験者背景の違いが影響している可能性を検討した結果、本剤+IVIG 群では IVIG 群と比較して重症度の高い被験者がやや多く含まれる傾向があり（小林らのスコアが 7 以上の被験者割合：本剤+IVIG 群で 43.0%（37/86 例）、IVIG 群で 40.2%（35/87 例））、再燃例ではより顕著であった（小林らのスコアが 7 以上の被験者割合：本剤+IVIG 群で 52.2%（12/23 例）、IVIG 群で 14.3%（1/7 例））。その他の被験者背景に投与群間で大きな違いはなかった。小林らのスコア別⁴⁾（7 未満、7 以上、以下同

⁴⁾ 本試験における動的割付の調整因子とされた 7 点未満又は 7 点以上をカットオフ値として考察された。

順)の部分集団における初期治療反応例のうち再燃例の割合は、本剤+IVIG群では26.2% (11/42例)及び41.4% (12/29例)と小林らのスコアが7以上の部分集団で再燃例の割合が高かった一方、IVIG群では15.4% (6/39例)及び6.7% (1/15例)と、同様の傾向は認められなかった。本剤+IVIG群では川崎病の重症度が再燃リスクに影響している可能性は否定できないが、再燃例が少なく結果の解釈には限界があると考ええる。

また、小林らのスコア、初期治療に対する反応性又は追加治療の要否別のCALの合併割合は、表4のとおりであり、小林らのスコア、初期治療に対する反応性及び追加治療の要否にかかわらず、本剤の有効性は期待できると考える。

表4 小林らのスコア、初期治療に対する反応性又は追加治療の要否別のCAL合併割合 (FAS)

		本剤+IVIG群 (86例)	IVIG群 (87例)
小林らのスコア	7未満	6.1 (3/49)	28.8 (15/52)
	7以上	24.3 (9/37)	34.3 (12/35)
初期治療に対する反応性	初期治療反応例	非再燃例	10.4 (5/48)
		再燃例	26.1 (6/23)
	初期治療不応例	6.7 (1/15)	50.0 (15/30)
追加治療の要否	追加治療を必要としなかった被験者	10.4 (5/48)	21.3 (10/47)
	追加治療を必要とした被験者	18.4 (7/38)	45.9 (17/37)

発現割合% (発現例数/評価例数)

機構は、試験期間中に実施された追加治療及び後治療が、本剤の有効性評価に及ぼす影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CsA-004試験における追加治療及び後治療の実施状況は、表5のとおりであり、追加治療及び後治療を実施した被験者割合は投与群間で同程度であった。追加治療の内容 (IVIG 2 g/kgの単回静脈内投与) は事前に規定されており、追加治療が投与群間の有効性の比較に影響を及ぼした可能性は低いと考える。後治療については、治験担当医師の判断で薬剤の種類、投与量及び投与期間が選択されたことから、後治療の内容が投与群間の有効性の比較に影響を及ぼした可能性は否定できない。また、後治療として用いられた治療内容 (種類、投与量、投与期間等) は多岐にわたり、結果の解釈に及ぼす影響を考察することは困難であったが、投与群間で特定の治療法に大きく偏る傾向は認められず、後治療の内容が本剤の有効性評価に及ぼす影響は小さいと考える。

表5 追加治療及び後治療の実施状況

	本剤+IVIG 群 (86 例)		IVIG 群 (87 例)	
追加治療 (IVIG の再投与)	44.2 (38)		44.8 (39) ^{a)}	
後治療	17.4 (15)		16.1 (14)	
	初期治療 不応例	再燃例	初期治療 不応例	再燃例
後治療の内訳	8.1 (7)	9.3 (8)	14.9 (13)	1.1 (1)
IVIG の再投与	3.5 (3)	3.5 (3)	2.3 (2)	1.1 (1)
プレドニゾロン	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	0 (0)
メチルプレドニゾロンパルス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ウリナスタチン	0 (0)	0 (0)	2.3 (2)	0 (0)
インフリキシマブ	2.3 (2)	1.2 (1)	1.1 (1)	0 (0)
IVIG の再投与+ウリナスタチン	1.2 (1)	3.5 (3)	3.4 (3)	0 (0)
プレドニゾロン+ウリナスタチン	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)
IVIG の再投与+インフリキシマブ+ウリナスタチン	1.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IVIG の再投与+プレドニゾロン+メチルプレドニゾロンパルス	0 (0)	0 (0)	2.3 (2)	0 (0)
IVIG の再投与+メチルプレドニゾロンパルス+インフリキシマブ	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)
IVIG の再投与+プレドニゾロン+ウリナスタチン	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)

割合% (例数)

a) IVIG 点滴漏れにより 1 例に 1.7 g/kg が投与された。

以上より、IVIG による初期治療に本剤を併用投与することにより、川崎病の再燃リスクが高まる可能性は否定できないが、本剤の投与前に再燃を予測することは困難であり、再燃に対しては治療ガイドラインに準じた治療を実施することにより、急性期の治療目標である CAL の合併の抑制について、試験期間を通じて、疾患の重症度や初期治療に対する反応性によらず本剤+IVIG 群で IVIG 群と比較してより多く達成されていたことから、CsA-004 試験において本剤に期待される有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。CsA-004 試験では、主要評価項目とされた試験期間中の CAL の合併割合について、本剤+IVIG 群では IVIG 群と比較して有意に低値を示した。一方、有害事象としての川崎病の発現状況や初期治療後の症例の経過等を踏まえると、本剤による治療では一度解熱しても再び主要症状の発現とともに発熱する再燃が生じる可能性が示唆されている。CsA-004 試験での症例数は限られており、初期治療に対する再燃例が、IVIG 群と比較して本剤+IVIG 群が多かった原因を考察することは困難であるものの、治療ガイドラインに 2nd line や 3rd line として記載された適切な追加の治療を実施することで、結果として試験期間を通じて本剤を含めた初期治療を行うことにより、従来の治療法と比較して CAL の発現に対する抑制効果が認められたことは重要である。本剤投与後の再燃を予測することが困難であるとの申請者の説明も踏まえると、実臨床においても本剤による初期治療不応や再燃が認められた場合には、治療ガイドラインに準じて適切な追加の治療を実施することを前提として、初期治療に本剤を併用投与することにより臨床的に意義のある有効性が得られることが CsA-004 試験の成績から示唆されているものと判断する。以上の考察の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 臨床検査値の異常について

機構は、CsA-004 試験において血中カリウム値、及び血中マグネシウム値の臨床検査値異常が本剤+IVIG 群で IVIG 群よりも多く認められたことから、各臨床検査値異常の発現状況を投与群別に提示した上で、本剤投与時の安全性及び添付文書（案）における注意喚起の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CsA-004 試験における血中カリウム高値又は低値が認められた被験者の割合は表 6 のとおりであり、本剤+IVIG 群で血中カリウム高値が認められた被験者の割合が IVIG 群と比較して高かったが、有害事象と判断された検査値異常は認められず、いずれも無処置で投与 85 日目までにスクリーニング時と同程度まで減少した。血中カリウム低値が認められた被験者の割合に投与群間で大きな違いはなかった。本剤+IVIG 群で低カリウム血症が 1 例に認められたが、重症度は軽度で無処置で回復し、治験薬との因果関係は否定された。添付文書では、その他の副作用の項において高カリウム血症について既に注意喚起を行っており、新たな注意喚起は不要と考える。

表 6：血中カリウム高値又は低値の発現状況（SAF）

	血中カリウム高値		血中カリウム低値	
	本剤+IVIG 群	IVIG 群	本剤+IVIG 群	IVIG 群
スクリーニング時	5.7 (5/87)	3.4 (3/87)	10.3 (9/87)	4.6 (4/87)
投与 3 日目	9.2 (8/87)	2.3 (2/86)	14.9 (13/87)	15.1 (13/86)
投与 5 日目	36.0 (31/86)	12.8 (11/86)	5.8 (5/86)	4.7 (4/86)
投与 8 日目	22.1 (19/86)	26.2 (22/84)	1.2 (1/86)	1.2 (1/84)
投与 29 日目	5.7 (5/87)	6.0 (5/84)	2.3 (2/87)	0.0 (0/84)
投与 85 日目	8.0 (7/87)	4.8 (4/84)	1.1 (1/87)	1.2 (1/84)

%（基準範囲外高値又は低値が認められた被験者数/評価可能な被験者数）

本剤+IVIG 群は本剤投与の開始日を、IVIG 群は IVIG 投与の開始日を投与 1 日目とした。

CsA-004 試験における血中マグネシウム高値又は低値が認められた被験者の割合は表 7 のとおりであり、本剤+IVIG 群で血中マグネシウム低値が認められた被験者の割合が IVIG 群と比較して高かったが、有害事象と判断された検査値異常は認められず、いずれも無処置で投与 8 日目以降にはスクリーニング時と同程度まで減少した。血中マグネシウム高値が認められた被験者の割合に投与群間で大きな違いはなかった。添付文書では、その他の副作用の項において低マグネシウム血症について既に注意喚起を行っており、新たな注意喚起は不要と考える。

表 7：血中マグネシウム高値又は低値の発現状況（SAF）

	血中マグネシウム高値		血中マグネシウム低値	
	本剤+IVIG 群	IVIG 群	本剤+IVIG 群	IVIG 群
スクリーニング時	7.0 (6/86)	13.8 (12/87)	7.0 (6/86)	1.1 (1/87)
投与 3 日目	1.1 (1/87)	9.3 (8/86)	20.7 (18/87)	4.7 (4/86)
投与 5 日目	2.3 (2/86)	12.8 (11/86)	12.8 (11/86)	1.2 (1/86)
投与 8 日目	3.5 (3/85)	11.9 (10/84)	3.5 (3/85)	0.0 (0/84)
投与 29 日目	3.4 (3/87)	4.8 (4/84)	4.6 (4/87)	1.2 (1/84)
投与 85 日目	10.3 (9/87)	7.1 (6/84)	2.3 (2/87)	1.2 (1/84)

%（基準範囲外高値又は低値が認められた被験者数/評価可能な被験者数）

本剤+IVIG 群は本剤投与開始日を、IVIG 群は IVIG 投与の開始日を投与 1 日目とした。

機構は、CsA-004 試験で発現した臨床検査値異常について、血中カリウム高値及び血中マグネシウム低値が認められた被験者の割合は、本剤+IVIG 群で IVIG 群と比較して高い傾向がみられたが、いずれの検査値異常も治験担当医師により有害事象とは判断されず、関連する副作用が添付文書のその他の副作用の項において既に注意喚起されていること等から、添付文書で CsA-004 試験の結果を踏まえた新たな注意喚起は不要とした申請者の対応は妥当と考える。

7.R.3.2 川崎病患者における有害事象の発現状況について

機構は、CsA-004 試験における有害事象の発現状況を踏まえ、川崎病患者で特有の又は発現リスクの高い有害事象の有無を説明した上で、添付文書において注意喚起する必要はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CsA-004 試験における有害事象の発現状況について、川崎病（有害事象）を除き、投与群間で大きな違いはなかった（表 3、有害事象としての川崎病については、「7.R.2 有効性について」の項参照）。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本剤+IVIG 群で 13.8%（12/87 例）、IVIG 群で 0%（0/87 例）であり、本剤+IVIG 群で 2 例以上に発現した事象は、川崎病、蕁麻疹（各 3.4%（3/87 例））、嘔吐（2.3%（2/87 例））であった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤+IVIG 群で 9.2%（8/87 例）、IVIG 群で 6.9%（6/87 例）であり、本剤+IVIG 群でのみ認められた事象は肝機能異常及び蕁麻疹であるが（各 1.1%（1/87 例））、いずれも既知の事象であり、試験期間中に消失した。死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬又は減量に至った有害事象の発現は認められず、未知かつ治験薬との因果関係が否定されない事象の発現は認められなかった。添付文書において重大な副作用とされている事象のうち、肝機能異常（重篤、中等度）及び血小板数減少（非重篤、軽度）が同一症例に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、治験薬の投与を継続したまま無処置で回復した。また、本剤の添付文書では小児での多毛の発現率が成人に比べ高い傾向にある旨記載しているが、CsA-004 試験において多毛の発現は認められなかった。

本剤では、既に小児のネフローゼ症候群に対する用法・用量が承認されており、頻回再発型ネフローゼ症候群（192 例）又はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（110 例）を対象とした臨床試験における副作用の発現状況は表 8 のとおりであった。CsA-004 試験の本剤+IVIG 群では治験薬との因果関係が否定できない有害事象として川崎病、蕁麻疹、嘔吐の発現が認められたが、川崎病は原疾患の再燃や再発に関連する事象であること、蕁麻疹及び嘔吐の発現時期や転帰等を踏まえると、小児のネフローゼ症候群患者と比較して川崎病患者で特段リスクが高い傾向は認められなかった。

表 8：ネフローゼ症候群患者を対象とした臨床試験において 2%以上に発現した副作用の発現率
(件数)

	頻回再発型ネフローゼ症候群 (192 例)	ステロイド抵抗性ネフローゼ 症候群 (110 例)
多毛	10.9 (21)	18.2 (20)
高血圧、血圧上昇	6.8 (13)	10.0 (11)
歯肉肥厚・増殖・腫張	2.0 (4)	2.7 (3)
高 ALP 血症	6.8 (13)	7.3 (8)
頭痛	3.1 (6)	0.9 (1)
腎機能障害・低下	0.5 (1)	4.5 (5)
血清クレアチニン上昇	0.0 (0)	3.6 (4)

発現率%（発現件数）

国内外の製造販売後の安全性について、市販後安全性報告（1982年12月28日～2019年9月2日）において、小児では17,703件の副作用等が報告されているが、小児に特有の安全性の懸念は認められていない。このうち、川崎病患者への投与時の副作用等は59例（すべて国内症例）報告されており、重篤な事象は12例18件に認められたが、死亡例は認められず、川崎病が4例に認められた他、特定の事象が多い傾向は認められなかった。

以上より、CsA-004試験において川崎病患者にIVIG療法に本剤を上乗せ投与したときの忍容性は良好であり、小児のネフローゼ症候群患者と比べて、本申請効能・効果で特段リスクが高い傾向は認められていないため、添付文書において新たな注意喚起をする必要はないと考える。

機構は、以下の点等を踏まえると、現行の添付文書に新たな注意喚起を加える必要はないとの申請者の主張は妥当と考える。

- CsA-004試験において、重篤な有害事象として原疾患に関連する川崎病6例の他に、蕁麻疹1例、肝機能異常1例が認められたものの、蕁麻疹及び肝機能異常は本薬では既知の事象であり、治験薬の投与中止又は休薬、減量を必要とせず全て回復が認められたこと
- 本薬は既に小児患者に対して投与されており、市販後安全性報告（1982年12月28日～2019年9月2日）で安全性の懸念は認められず、川崎病患者でも原疾患に関連する「川崎病」を除き、特定の事象が多い傾向は認められていないこと

7.R.3.3 本剤投与と生ワクチン接種との関係について

機構は、川崎病の好発年齢が定期予防接種の対象年齢と重複すること、及び本剤が免疫抑制作用を有することから、生ワクチン接種後の本剤投与時の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。免疫抑制療法を受けている患者に生ワクチンを接種すると、ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰が起こり発症する可能性が考えられることから、本剤投与中の患者ではBCG等の生ワクチンの接種を禁忌としている。CsA-004試験では各被験者における本剤投与前のワクチン接種に関する情報は入手しておらず、また本剤の製造販売後において、生ワクチン接種後に本剤が投与された症例報告は確認されなかった。一方で、生ワクチン接種後の免疫抑制療法の実施については、生ワクチン接種後3週間以上の間隔を空けるべきとの報告があり（J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 830-7）、生ワクチン接種後、十分な期間を経ずに本剤を投与することは避けるべきと考える。ただし、生ワクチン接種後に本剤を投与した場合の安全性に関する情報や生ワクチン接種後の本剤の投与を避けるべき期間に関する情報はないこと、川崎病の急性期においては早急な治療が必要な場合も想定されることから、現時点では主治医が個々の患者におけるベネフィット・リスクバランスを慎重に判断し、添付文書の重要な基本的注意における感染症の発現又は増悪に十分注意する旨の注意に従って対応することが妥当と考える。製造販売後に自発報告や文献報告に基づく新たな情報が得られた場合には、追加の安全対策を講じる必要性について検討する。

機構は、以下のように考える。生ワクチン接種後の免疫抑制療法等の実施については、生ワクチン接種後3～4週間後の投与間隔をあけることが推奨されている（J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 830-837、Anesthesia 21 century 2008; 10: 17-20）。川崎病の好発年齢は4歳未満の患者が全体の71%であり、月齢9-11カ月にピークがあることを踏まえると（第25回川崎病全国調査（<https://www.jichi.ac.jp/dph/wp->

dph/wp-content/uploads/2019/09/1bb34be7b6c9f852c1df45cc2ac4152c-1.pdf（最終確認日：2019年11月12日））、BCG、麻疹風疹、水痘、おたふくかぜ等生ワクチンの接種推奨時期と本剤の投与が重複する可能性があると考えられる。生ワクチン接種後に本剤を投与したときの安全性及び本剤の投与を避けるべき期間は重要な情報であるが、CsA-004試験及び本剤の製造販売後の情報から、現時点で確立した知見は得られていない。したがって、現時点では、上記の生ワクチン接種後の免疫抑制療法を行うまでの投与間隔の情報等も参考とした上で、医師が個々の患者のベネフィット・リスクを慎重に判断して本剤投与の可否を決定するとの申請者の説明は妥当と考える。また、製造販売後は適切な安全性監視活動により引き続き関連する情報を収集する必要がある。

7.R.4 効能・効果及び投与対象について

7.R.4.1 効能・効果について

機構は、実臨床においては川崎病のIVIG不応を予測する際に複数のリスクスコアが用いられており、リスク評価の項目も様々なものが用いられていることを踏まえて、申請時効能・効果にある「重症であり、冠動脈障害の発生の危険性がある場合」との状態をどのように規定するのか、具体的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。川崎病の急性期治療では、CALの合併を最小限にすることが目標であり、CALの合併にはIVIG不応が最も強く関連する因子とされていることから（川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン（2013年改訂版））、IVIG不応例が「重症であり、冠動脈障害の発生の危険性がある場合」に該当すると考えられる。また、IVIG不応を予測する代表的なリスクスコアとして、CsA-004試験で用いられた小林らのスコア^①の他、江上らのスコア（*J Pediatr* 2006; 149: 237-40）、佐野らのスコア（*Eur J Pediatr* 2007; 166: 131-7）が治療ガイドラインで取り上げられている。これらのリスクスコアについて、いくつかのリスク因子は共通しており、いずれのリスクスコアでも8割前後の確率でIVIG不応を予測することが可能であり、これらのリスクスコアを用いて判定されたIVIG不応予測例についても、「重症であり、冠動脈障害の発生の危険性がある場合」に該当すると考える。以上より、実臨床下における本剤の投与対象は、IVIG不応例又は代表的なリスクスコアに基づき判定されたIVIG不応予測例と考えることから、投与対象を明確化するため、添付文書の効能・効果に関連する注意に、IVIG不応例又はIVIG不応予測例に投与する旨を記載することが妥当と考える。

なお、CsA-004試験では小林らのリスクスコアを用いて定義したIVIG不応予測例が対象とされ、IVIG不応例に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていないが、IVIG不応例に本剤を単独投与した観察研究に関する以下の2つの公表文献に基づき、本剤はIVIG不応例に対して3rd lineとして治療ガイドラインに記載されている（クラスIII（非実験的記述的研究）、Grade C（勧められるだけの根拠が明確でない））。

① Cyclosporin A Treatment for Kawasaki Disease Refractory to Initial and Additional Intravenous Immunoglobulin. (*Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 871-6)

2回のIVIG（2g/kg）療法に対して不応（体温37.5℃以上）であった川崎病患者（4カ月齢以上）28例を対象に、本剤を4～8mg/kg/日の範囲で1日2回、解熱（体温37.5℃未満が24時間継続）かつCRP陰性化（0.3mg/dL未満）するまで経口投与され、最長投与期間は2～3週間とされた。本剤の開始用量は4mg/kg/日とされ、血中トラフ濃度（1週間に2回測定）が60～200ng/mLとなるように4～8mg/kg/日の範囲で用量調整された。なお、アスピリン30～50mg/kg/日が経口投与され、解熱後は5mg/kg/日に減

量して投与された。本剤の投与開始時期は 8 [7-12] 病日（中央値 [最小値-最大値]、以下同様）であり、投与期間は 14 [5-50] 日間であった。その結果、78.6% (22/28 例) の患者で本剤投与開始後 5 日以内に解熱に至った。CAL 合併割合は、14.3% (4/28 例) であった。高カリウム血症が 10/28 例に認められ、重篤な有害事象は認められなかった。

② Calcineurin Inhibitor Treatment of Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. (JPediatr 2012; 161: 506-12)

2 回の IVIG (2 g/kg) 療法 (アスピリン 80~100 mg/kg/日併用、インフリキシマブとの併用を含む) に対して不応 (体温 38.0°C 以上) であった川崎病患者 3 例に本剤が経口投与された。本剤の投与開始時期は 9~25 病日、投与量は 9.9~11.7 mg/kg/日、投与期間は 37~76 日間であった。その結果、2/3 例で解熱及び全例で CRP の低下が認められ、CAL の合併は認められなかった。1 例に多毛症が認められた。

以上より、IVIG 不応例に対して本剤を申請用法・用量及び投与期間で投与したときの有効性及び安全性を検討した臨床試験はないが、本剤の作用機序、治療ガイドライン、公表文献等を踏まえると、IVIG 不応例においても CsA-004 試験で示された本剤の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、CsA-004 試験において、IVIG 不応予測例に対する本剤の臨床的に意義のある有効性及び許容可能な安全性が確認された。当該試験では、IVIG 不応例を予測するリスクスコアとして小林らのスコアが選択されたが、治療ガイドラインにおいては他にもある程度の確率で IVIG 不応を予測可能なリスクスコアが複数記載されており、IVIG 不応例の予測に関して確立された指標はないことを踏まえると、添付文書において特定のリスクスコアを用いて本剤の適応を規定する必要はないと判断する。また、IVIG 不応例については、IVIG 不応予測例よりも CAL の合併率が高いことが予測される重症患者と考えられること、申請用法・用量を用いた無作為化比較試験の成績はないものの、国内外で実施された多施設観察研究において本剤投与時の有効性及び安全性が報告されており、治療ガイドラインで 3rd line とされていることから、IVIG 不応例も本剤の投与対象に含めることが妥当と判断する。以上より、効能・効果を「川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）」とし、添付文書の効能・効果に関連する注意に、IVIG 不応例又は IVIG 不応予測例に投与する旨を記載するとの申請者の対応は妥当と判断するが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.2 4 カ月齢未満の患者に対する本剤投与について

機構は、CsA-004 試験では組み入れられなかった 4 カ月齢未満の川崎病患者に対して本剤が投与される可能性並びに 4 カ月齢未満の患者に対する有効性及び安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。実臨床において本剤の投与が必要とされる 4 カ月齢未満の川崎病患者が存在する可能性は否定できない。生後 6 週間の川崎病患者で、3 回の IVIG 投与後に解熱が得られない IVIG 不応例に本剤 4 mg/kg/日を 8 日間 (9~16 病日) 経口投与した報告がある (Pediatr Int 2016; 58: 295-8)。当該報告では、本剤投与後 24 時間以内に解熱及び本剤投与 6 日後に CRP の低下が認められ、38 病日時点で CAL の合併は認められなかった。また、安全性について、31 病日に脱毛症を発現したが、本剤投与終了後 2 週間以上経過後に発現しており、本剤との因果関係は不明であった。一方で、当該患者に対する使用経験は非常に少なく、有効性及び安全性が期待できるかは判断できないため、添付文書

の小児等の項において、4 カ月齢未満の乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。第 25 回川崎病全国調査の成績では、0-2 カ月の患者数は 432 名、3-5 カ月の患者数は 1400 名であった（<https://www.jichi.ac.jp/dph/wp-dph/wp-content/uploads/2019/09/1bb34be7b6c9f852c1df45cc2ac4152c-1.pdf>（最終確認日：2019 年 11 月 12 日））。当該調査で乳児期早期の患者が存在することが示されており、CsA-004 試験には組み入れられなかった 4 カ月齢未満の川崎病患者に IVIG 不応予測例及び IVIG 不応例が存在し、当該患者に対しても本剤の投与が検討される可能性がある。

現時点において、4 カ月齢未満の川崎病患者に本剤を投与したときの有効性及び安全性の情報は限られていることから、本剤の投与を推奨することはできない。しかしながら、川崎病が重篤な疾患であり、月齢によらず急性期に適切な治療を実施して CAL の合併を抑制することは重要であることから、本剤による治療対象から除外しないことが適切と考える。以上より、添付文書の小児等の項において、当該患者に対する臨床試験は実施されていない旨を明記した上で、新生児又は 4 カ月齢未満の乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与する旨を注意喚起し、医師が個々の患者のベネフィット・リスクバランスを判断して投与の可否を決定するとの申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について以下のように説明した。川崎病患者を対象とした本剤の用量設定試験は実施していない。CsA-004 試験に先立ち実施された国内臨床研究（*Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 871-6）では、以下の情報等から、本剤の開始用量を 4 mg/kg/日とし、本薬の血中トラフ濃度の目標値を「60～200 ng/mL」として用量調節することとされた。

- ・ 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン（2013）において、本薬長期投与時の腎毒性を避けるため、ネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性）に対する本薬の血中トラフ濃度の目標値は、寛解獲得までの投与開始後 3 カ月間は「100～150 ng/mL」、3 カ月～1 年は「80～100 ng/mL」、1 年以降は「60～80 ng/mL」とされていること。
- ・ 血中トラフ濃度の目標値の上限値については、比較的短期間の投与で完了すると考えられる川崎病の急性期治療では、短期間の投与でも有効性が得られるよう、小児のステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症及びステロイド抵抗性ネフローゼ患者に本剤を投与したそれぞれの公表文献において確認できる目標血中トラフ濃度（100～200 ng/mL）（*J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1820-5、*J Pediatr* 1994; 125: 981-6）も参考に、可能な範囲で高値とすることが妥当と考えたこと。
- ・ 血中トラフ濃度の目標値の下限値については、上述の小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン（2013）における長期投与時の下限値を参考に、有効性が期待できる濃度と考えたこと。

その結果、本剤の有効性が示唆される結果が得られ、無症候性高カリウム血症が 10/28 例で認められた他に安全性上の懸念は認められなかった。また、当該国内臨床研究において 12/28 例で 5～8 mg/kg/日に増量されていたことに加え、IVIG 不応例に対して本剤 5 mg/kg/日を 1 日 2 回投与したとき、投与 2 又は 3 日後に血中濃度が測定できた 5 例全例で 60～200 ng/mL の範囲内であったとの報告がある（IVIG 不応例に対するシクロスポリン短期治療の成績 第 32 回日本川崎病学会 2012）。さらに、5 mg/kg/日を 1

日 2 回投与する用法は小児のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性）での承認用法・用量であり、小児における本剤の安全性情報が集積されていることも考慮し、CsA-004 試験においても本剤の開始用量として 5 mg/kg/日、目標血中トラフ濃度を 60～200 ng/mL とすることが妥当と判断した。当該開始用量及び目標血中トラフ濃度に基づく用量調節方法で実施された CsA-004 試験において本剤の有効性及び安全性が示されたことから、CsA-004 試験で規定した用法・用量と同様の申請用法・用量は妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。CsA-004 試験において設定された用法・用量及び目標血中トラフ濃度は、治療ガイドラインで推奨されている本剤の用法・用量、本剤の有効性が示唆された国内臨床研究の情報、既承認の本剤の用法・用量及び目標血中トラフ濃度を踏まえたものであり、当該規定に基づき CsA-004 試験において急性期の川崎病に対する本剤の有効性及び想定内の安全性が示されたことから、本剤の推奨用法・用量を申請時用法・用量のとおり、1 日量 5 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与とすることは妥当であり、目標血中トラフ値により適宜増減することも妥当と判断する。ただし、目標血中トラフ濃度に基づく用量調節の必要性は既承認効能・効果と同様であることから、既承認効能・効果と同様に用法・用量に関連する注意やその他の情報提供資料において別途注意喚起することが妥当と判断する。

7.R.5.2 投与期間について

機構は、CsA-004 試験における本剤の投与期間を 5 日間と設定した根拠、及び実臨床において本剤が 5 日間を超えて投与される可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。川崎病患者に本剤を投与する場合、安全性の観点から乳幼児に対する免疫抑制剤の投与期間は必要最小限にすべきと考えたこと、先行した国内臨床研究（*Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 871-6）において、本剤投与後 5 日以内に 22/28 例で解熱が認められていたことから、CsA-004 試験の投与期間を 5 日間と設定した。その結果、臨床試験では本剤の投与期間を 5 日間とすることに特段問題となる状況は認められなかったものの、実臨床において CRP の陰性化や十分な解熱が得られず、全身の炎症の抑制が不十分と判断された場合に、5 日間を超えた投与が必要となる可能性は否定できない。5 日間を超えた場合の安全性について、本剤の小児ネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性）に対する承認用法・用量は、本申請用法・用量と同じ 5 mg/kg/日であり、ネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性）への使用においては投与期間の上限は定められておらず、本剤の安全性情報が集積されている。また、先行した国内臨床研究においては IVIG 不応例に対して本剤が 14 [5-50] 日間投与された結果、未知の副作用は認められなかった。5 日間を超えた場合の有効性について、先行した国内臨床研究において、14～50 日間の投与期間で 6～13 日目に解熱した症例も認められたことから、有効性が示唆されているものと考ええる。

以上より、本剤の投与期間を原則 5 日間とした上で、5 日間を超えて投与する場合は CRP や発熱等の炎症マーカーを確認の上、投与の可否を慎重に判断するとともに、CRP の陰性化や十分な解熱が得られない場合は本剤投与を漫然と継続するべきではない旨を添付文書において適切に注意喚起する。

機構は、以下のように考える。投与期間が 5 日間である CsA-004 試験において示された有効性及び安全性を根拠とした本剤の用法で、投与期間を原則 5 日間とすることは妥当である。また、実臨床においては CRP の低下や解熱傾向を認める等の全身の炎症の沈静化に向けての経過中であり、投与期間の延長

によりさらなる効果が得られる可能性が高いと判断された場合に、5日間を超えた本剤の投与が妥当又は必要と判断される症例が存在する可能性が否定できず、ネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性）患者において5 mg/kg/日投与時の安全性情報が集積されていること、国内臨床研究において5日間以上投与時の有効性及び安全性について報告されていること等を踏まえると、5日間を超えた本剤の投与は許容可能と考える。ただし、投与継続の要否は体温やCRP等の患者の状態を踏まえて慎重に判断するとともに、本剤を5日間投与しても炎症反応の陰性化や十分な解熱が得られない等、効果が認められない場合には本剤投与を漫然と継続するべきではない旨を添付文書において適切に注意喚起する必要がある。以上より、用法・用量に関する申請者の対応は妥当と判断するが、用法・用量とそれに関連する添付文書での注意喚起の詳細については、専門協議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

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤は、腎移植における拒絶反応の抑制等を効能・効果として承認された2000年3月以降、2019年10月現在90カ国以上で承認されており、本邦においては全ての既承認効能・効果について、使用成績調査等の追加の安全性監視活動が完了し、再審査も完了している。安全性について、本申請に際して実施されたCsA-004試験の結果、小児ネフローゼ症候群を対象とした臨床試験では認められなかった川崎病、蕁麻疹、嘔吐の副作用が認められたが、いずれも追加の注意喚起を要するものではなく、新たな安全性の懸念は特定されていない。

以上より、新たな製造販売後の調査等の実施は不要であり、通常的安全性監視活動で問題ないと考えられる。

機構は、本申請における効能・効果について、現時点で新たに調査を実施してまで収集すべき情報はないため、製造販売後の調査等を実施せず、通常的安全性監視活動のみを行うとした申請者の方針は妥当と判断する。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、本品目の川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）に対する有効性は示され、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。本剤は川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）の治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、用法・用量、添付文書における各注意喚起の内容等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年1月9日

申請品目

[販売名] ネオーラル内用液 10%
[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31年3月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

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 有効性について

標準治療に本剤を上乗せした初期治療を行うことにより、標準治療と比較して CAL の発現が抑制されたことは重要であり、標準治療に本剤を併用投与することにより臨床的に意義のある有効性が示されているとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、CsA-004 試験において、本剤+IVIG 群で IVIG 群と比較して有害事象としての川崎病の発現割合が高く、再燃例が多く認められたことについて、専門委員より、川崎病の原因自体が未だ不明であること、CsA-004 試験における症例数が限られていることを踏まえると、再燃のリスク因子の特定が困難であり、具体的な注意喚起が困難であることは理解できるが、本剤の併用による初期治療で IVIG による標準治療よりも再燃例が多かったという事実について情報提供すべきであるとの意見が出された。これらの意見も踏まえた議論がなされ、添付文書において CsA-004 試験における再燃の発現状況について情報提供することが妥当との結論に至った。

1.2 安全性について

CsA-004 試験の成績等を踏まえ、川崎病の再燃を除き（「1.1 有効性について」の項参照）、添付文書において新たな注意喚起をする必要はないとの機構の判断は、専門委員に支持された。

専門委員より、生ワクチン接種後の本剤投与時の安全性及び本剤の投与を避けるべき期間について現時点で確立した知見は得られておらず、医師が個々の患者のベネフィット・リスクバランスを慎重に判断して本剤投与の可否を決定せざるを得ないとの機構の判断は妥当と考えるが、生ワクチンの接種推奨時期と川崎病の好発時期が重複することから、新たな情報が得られた場合には臨床現場に提供されることは有用と考えるとの意見が出された。機構は、申請者に以上を踏まえた製造販売後の情報の取扱いについて説明するよう求めたところ、以下のような対応を行う旨が回答され、当該対応方針は専門委員に支持された。

- ・ 通常の安全性監視活動における自発報告及び文献報告等に基づき、生ワクチン接種に起因する感染症に関する安全性情報が得られた場合には、月齢や生ワクチンの接種状況に関する情報を可能な限り情報収集し、症例毎の事象の重篤性や本剤との関連性等の評価を行い、追加の安全対策を講じる必要性を検討する。
- ・ 集積された上記の安全性情報に基づき、定期的に川崎病患者及び小児患者における安全性情報を評価し、追加の安全対策を講じる必要性を検討する。

1.3 効能・効果及び投与対象について

CsA-004 試験で対象とされた IVIG 不応予測例に加え、IVIG 不応例を投与対象に含めることが妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。また、4 カ月齢未満の川崎病患者に対する本剤の投与を推奨する根拠はないものの、川崎病が重篤な疾患であり、月齢によらず急性期に適切な治療を実施して CAL の合併を抑制することは重要であることから、本剤による治療対象から排除しないことが適切との機構の判断も、専門委員に支持された。

1.4 用法・用量について

CsA-004 試験の成績より、本剤の推奨用法・用量を 1 日量 5 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与とすること、目標血中トラフ濃度により適宜増減すること、臨床試験で設定された目標血中トラフ濃度を添付文書の臨床成績の項に記載することが妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。また、本剤の投与期間について、原則 5 日間とすること、投与期間の延長により更なる効果が得られる可能性が高いと判断された場合には、投与継続の要否を慎重に判断した上で 5 日間を超えた本剤の投与も許容可能とすること、本剤を 5 日間投与しても効果が認められない場合には本剤投与を漫然と継続するべきではない旨を添付文書において注意喚起することが適切とした機構の判断も、専門委員に支持された。なお、専門委員より、本剤の投与期間が 5 日間と短期間であることから、実臨床においても CsA-004 試験と同様に、投与期間中に血中濃度の測定及び用量調節の要否判断が可能であるのか確認すべきとの意見が出された。機構は、申請者に実臨床での対応方針について説明を求めたところ、CsA-004 試験における血中濃度測定は実施医療機関毎に施設内測定又は外部検査機関に委託して実施されており、各実施医療機関が可能な範囲で血中濃度測定及び用量調節の要否を判断していたこと、当該状況下において本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、実臨床においても同様の対応を想定しており、医療現場には CsA-004 試験における血中濃度測定の実施体制及び用量調整の実施状況について適切に情報提供する旨が回答され、当該対応方針は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

[用法・用量]

通常、シクロスポリンとして 1 日量 5 mg/kg を 1 日 2 回に分けて原則 5 日間経口投与する。

[用法・用量に関連する注意]

<効能共通>

7.2 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。

7.2.3 急性期の川崎病患者に投与する際には、原則として投与3日目に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

<川崎病の急性期>

7.8 本剤を5日間を超えて投与する場合には、CRP、体温及び患者の状態に応じてその必要性を慎重に判断すること。本剤を5日間投与しても効果が認められない場合は漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を検討すること。

1.5 製造販売後の検討事項について

「1.2 安全性について」における議論も踏まえ、本申請における効能・効果について、現時点で新たに調査を実施してまで収集すべき情報はないと考えられるため、製造販売後の調査等を実施せず、通常の安全性監視活動のみを行うことは妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。

2. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	6	川崎病患者86例に、本剤2.5 mg/kg(投与3日目に本薬の血中トラフ濃度に応じて用量調節)を1日2回で5日間経口投与したとき、	川崎病患者86例に、本剤2.5 mg/kg(投与3日目に本薬の血中トラフ濃度に応じて用量調節可能)を1日2回で5日間経口投与したとき、
6	14	投与3日後に本薬の血中トラフ濃度が測定され、60~200 ng/mLの範囲になれば治験担当医師の判断で用量を増減することとされた。	投与3日後に本薬の血中トラフ濃度が測定され、60~200 ng/mLの範囲になれば治験担当医師の判断で用量を増減することができるとされた。

3. 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

3.1 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。

3.2 GCP 実地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(CTD 5.3.5.1-1)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与期間に係る規定の不遵守、併用薬の投与速度に係る規定の不遵守、併用薬の減量に係る規定の不遵守、併用薬の投与期間に係る規定の不遵守、心エコー検査の一部未実施、安全性評価に係る検査の一部未実施及び規定の不遵守）
- ・ 治験参加の継続について代諾者の意思に影響を与える情報を提供し、治験継続の意思を確認したことが、一部の被験者において文書で記録されていなかった

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で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、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）
9. 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）

（下線部追記）

[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. 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 ヶ月間継続し、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 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。

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 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。

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。

12. 川崎病の急性期の場合

通常、シクロスポリンとして 1 日量 5 mg/kg を 1 日 2 回に分けて原則 5 日間経口投与する。

(下線部追記)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ASA	Aspirin	アスピリン
CAL	Coronary artery lesion	冠動脈病変
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IL-2	Interleukin-2	インターロイキン-2
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン
MCP-1	Monocyte chemoattractant Protein-1	
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NFAT	Nuclear factor of activated T cells	活性化 T 細胞核内因子
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PROBE	Prospective Randomized Open-Label Blinded-Endpoint	
PT	Preferred term	基本語
SAF	Safety analysis population	安全性解析対象集団
TNF- α	Tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子- α
インフリキシマブ		インフリキシマブ (遺伝子組換え)
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
治療ガイドライン		川崎病急性期治療のガイドライン (平成 24 年改訂版) 日本小児循環器学会学術委員会川崎病急性期治療のガイドライン作成委員会編
本剤		ネオーラル内用液 10%
本薬		シクロスポリン