

再審査報告書

平成 29 年 6 月 15 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ネオーラル内用液 10%* ネオーラル 10 mg カプセル ネオーラル 25 mg カプセル ネオーラル 50 mg カプセル
有 効 成 分 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
承 認 の 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、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る） 4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬 5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆 6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） 7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） 8. アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	別紙（1）参照
承 認 年 月 日 承認事項一部変更 承認 年 月 日	<p>平成 12 年 3 月 14 日 : 「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、赤芽球癆、ネフローゼ症候群」の効能・効果で承認。</p> <p>平成 13 年 6 月 20 日 : 「心移植」の効能追加</p> <p>平成 15 年 1 月 31 日 : 「肺移植」の効能追加</p> <p>平成 17 年 1 月 26 日 : 「膵移植」の効能追加</p> <p>平成 18 年 6 月 15 日 : 「全身型重症筋無力症」の効能追加</p> <p>平成 20 年 10 月 16 日 : 「アトピー性皮膚炎」の効能追加</p> <p>平成 24 年 8 月 20 日 : 「小腸移植」の効能追加</p> <p>平成 25 年 3 月 25 日 : 「非感染性ぶどう膜炎」の効能追加</p>
再 審 査 期 間	<p>「再生不良性貧血、赤芽球癆」：残余期間（平成 12 年 3 月 14 日～平成 17 年 9 月 28 日）</p> <p>「ネフローゼ症候群」：残余期間（平成 12 年 3 月 14 日～平成 18 年 1 月 30 日）</p> <p>「心移植」：10 年間（平成 13 年 6 月 20 日～平成 23 年 6 月 19 日）</p> <p>「肺移植」：残余期間（平成 15 年 1 月 31 日～平成 23 年 6 月 19 日）</p> <p>「膵移植」：残余期間（平成 17 年 1 月 26 日～平成 23 年 6 月 19 日）</p> <p>「アトピー性皮膚炎」：4 年間（平成 20 年 10 月 16 日～平成 24 年 10 月 15 日）</p>
備 考	<p>* 「ネオーラル内用液」（平成 12 年 3 月 14 日承認）は、平成 21 年 7 月 1 日付けで、医療事故防止対策としての販売名変更に係る医薬品製造販売承認取得により、「ネオーラル内用液 10%」に変更された。</p> <p><再審査結果通知></p> <p>平成 20 年 10 月 3 日 : 「再生不良性貧血、赤芽球癆」、「ネフローゼ症候群」</p> <p>平成 24 年 10 月 1 日 : 「心移植」、「肺移植」、「膵移植」</p>

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

下表に示す特定使用成績調査（以下、「本調査」）が実施された。使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

なお、以下の記載では、ネオオーラル内用液 10%、同 10 mg カプセル、同 25 mg カプセル及び同 50 mg カプセルを「本剤」と略す。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目的	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を対象として、短期及び長期投与における安全性及び有効性を確認すると共に使用実態下における問題点を把握する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 20 年 12 月～ 平成 24 年 10 月	観察期間	3～4 年間
施設数	223 施設	収集症例数	1,159 例	目標例数	1,000 例

2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

2-1 安全性

収集された 1,159 例から計 31 例（初回投与開始日以降来院なし 12 例、契約前投与 9 例、登録期間外登録及び本剤未使用各 4 例等）を除外した 1,128 例が安全性解析対象とされた。

安全性解析対象症例の各項目の平均値±標準偏差（中央値 [最小値, 最大値]）は、年齢 36.5±13.3 (35.0 [8, 85]) 歳、アトピー性皮膚炎の罹病期間 21.4±12.0 (20.0 [0.3, 60.0]) 年、本剤の平均 1 日投与量 2.4±0.7 (2.5 [0.4, 5.0]) mg/kg/日、総投与期間 29.9±37.9 (12.3 [0.1, 192.0]) 週及び総投与量 469.4±616.9 (211.2 [2, 3,633]) mg/kg であった。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 23.0% (259 例 434 件) であり、投与期間、患者背景等が異なるが、重症成人型アトピー性皮膚炎患者を対象とした承認時までの臨床試験¹⁾の副作用発現率 60.0% (123/205 例) を上回る傾向は認められなかった。本調査において発現した主な副作用と発現率の概要は、表 1 のとおりであった。

表 1. 本調査で収集された主な副作用の概要

副作用の種類	例数・件数	副作用発現率 (%)	副作用の種類	例数・件数	副作用発現率 (%)
感染症および寄生虫症	90 例 114 件	8.0	血管障害	39 例 39 件	3.5
毛包炎	26 例 26 件	2.3	高血圧	37 例 37 件	3.3
蜂巣炎	12 例 12 件	1.1	一般・全身障害および投与部位の状態	34 例 39 件	3.0
カボジ水痘様発疹	11 例 11 件	1.0	倦怠感	20 例 20 件	1.8
鼻咽頭炎	10 例 10 件	0.9	神経系障害	21 例 21 件	1.9
臨床検査	73 例 100 件	6.5	頭痛	14 例 14 件	1.2
血圧上昇	17 例 17 件	1.5	肝胆道系障害	16 例 17 件	1.4
血中ビリルビン増加	16 例 16 件	1.4	肝機能異常	11 例 11 件	1.0
胃腸障害	43 例 49 件	3.8			
悪心	16 例 16 件	1.4			
腹部不快感	13 例 13 件	1.2			

本調査における重篤な副作用の発現率及び主な副作用は表 2 のとおりであった。

表 2. 本調査で収集された主な重篤な副作用の概要

副作用の種類	例数・件数	副作用発現率 (%)	回復、軽快及び不明以外の転帰
重篤な副作用	29 例 45 件	2.6	死亡 1 例 3 件（心内膜炎、敗血症、播種性血管内凝固）、未回復 2 例 2 件（血中乳酸脱水素酵素増加、高血圧）
蜂巣炎	5 例 5 件	0.4	—
高血圧	4 例 4 件	0.4	未回復 1 例 1 件
血圧上昇	4 例 4 件	0.4	—
肝障害、発熱、白血球数増加	各 2 例 2 件	各 0.2	—

¹⁾ 重症成人型アトピー性皮膚炎患者を対象とした、用量設定試験（投与期間 4 週間）、プラセボ対照比較試験（同 8 週間）及び長期投与試験（治療期〔原則同 8 週間、最長 12 週間まで〕及び休薬期〔同 2 週間以上〕を交互に 52 週後まで繰り返し）。

なお、初回投与開始日以降来院なし 12 例及び本剤未使用 4 例を除く安全性解析対象除外例 15 例²⁾のうち 1 例に副作用が認められた。発現した事象は毛包炎、カポジ水痘様発疹、滑液包炎及び倦怠感各 1 件であり、いずれも非重篤で転帰は回復であった。

本剤は長期にわたる間歇投与の使用が想定されたため、長期使用時の安全性の検討を目的として、表 3 のとおり治療回数³⁾別の副作用が収集され、繰り返し使用により、副作用が増加する傾向は、特には見いだせなかった。

表 3. 治療回数別の主な副作用の概要

治療回数	症例数	副作用件数	副作用の主な内訳
1 回	1,105	298	高血圧 24 件、毛包炎 22 件、倦怠感 16 件
2 回	476	64	高血圧 8 件、毛包炎、カポジ水痘様発疹及び血圧上昇各 3 件
3 回	323	19	毛包炎、高血圧及び血中ビリルビン増加各 2 件
4 回	247	16	蜂巣炎及び高血圧各 3 件、毛包炎及び単純ヘルペス各 2 件
5 回	182	16	悪心 2 件
6 回	134	14	蜂巣炎、高血圧及び倦怠感各 2 件
7 回	104	8	毛包炎及び単純ヘルペス各 2 件
8 回	81	8	高血圧 2 件
9 回	56	2	高血圧及びスプロトリコーシス各 1 件
10 回以上	48	11	蜂巣炎、リンパ球減少症、高尿酸血症、高血圧等 11 種各 1 件

*安全性解析対象から治療時期が不明の症例を除いた症例が対象とされた。

安全性に影響を及ぼす背景因子に関して、以下に示す部分集団解析により検討した結果、年齢、合併症の有無、既往歴の有無、前治療の有無、特別な背景（高齢者）の有無及び特別な背景（肝機能障害）の有無において副作用発現率に異なる傾向が見られた。理由としては、副作用発現率の高い（「2-4 特別な背景を有する患者の項」参照）高齢者又は肝機能障害を有する患者の割合が偏っていたことに起因すると考えられた。

検討した背景因子
性別、年齢、入院・外来の別、アトピー性皮膚炎の罹病期間、合併症 ⁴⁾ 、既往歴、小児期のアトピー性皮膚炎の既往歴、前治療 ⁵⁾ 、平均 1 日投与量、本剤治療 1 回目の 1 日投与量、総投与期間、総投与量、併用薬 ⁶⁾ 、併用療法、投与開始時の重症度 ⁷⁾ 、特別な背景（小児〔15 歳未満〕、高齢者〔65 歳以上〕、腎機能又は肝機能障害を有する患者）

以上より、申請者は、使用実態下における問題点及び安全性について、特段の問題はないと説明している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

2-2 重点調査項目

重点調査項目として、安全性解析対象症例（1,128 例）における「血圧」⁸⁾、「血清クレアチニン及び血中尿素窒素」⁹⁾、「悪性腫瘍」に関する副作用の発現状況について検討され、結果は表 4 のとおりであった。

²⁾ うち 1 例は安全性解析対象症例と重複して登録されたため安全性解析対象除外例とされたが、本症例に副作用は認められなかった。

³⁾ 症状の発現（再燃）により本剤による治療を開始した回数。

⁴⁾ アレルギー疾患とそれ以外の疾患について検討された。

⁵⁾ 副腎皮質ステロイド（以下、「ステロイド」）外用、ステロイド内服、タクロリムス水和物軟膏及びその他の治療薬についてそれぞれ検討された。

⁶⁾ 併用の有無及び個々の薬剤の併用の有無⁵⁾について検討された。

⁷⁾ アトピー性皮膚炎の皮疹の範囲で分類された。

⁸⁾ MedDRA 基本語名の「高血圧」及び「血圧上昇」と定義された。

⁹⁾ MedDRA 基本語名の「血中クレアチニン増加」、「高クレアチニン血症」及び「血中尿素増加」と定義された。

表 4. 重点調査項目の副作用の概要

重点調査項目	副作用	例数・件数	副作用発現率 (%)	回復、軽快及び不明以外の転帰
血圧	副作用	53 例 54 件	4.7	未回復 4 例 4 件
	高血圧	37 例 37 件	3.3	未回復 4 例 4 件
	血圧上昇	17 例 17 件	1.5	—
血清クレアチニン 及び 血中尿素窒素	副作用	12 例 14 件	1.1	未回復 1 例 1 件
	血清クレアチニン	9 例 9 件	0.8	未回復 1 例 1 件
	血中尿素窒素増加	5 例 5 件	0.4	—
悪性腫瘍	副作用	3 例 3 件	0.3	—
	T 細胞リンパ腫	1 例 1 件	0.1	—
	口唇新生物	1 例 1 件	0.1	—
	甲状腺癌	1 例 1 件	0.1	—

申請者は、重点調査項目の調査結果について、以下のように説明している。

本調査における「血圧」の副作用発現率 4.7%は承認時までの臨床試験 3.4% (7/205 例) を上回ったが、既に現状の添付文書で注意喚起していること及び重篤な転帰（死亡又は後遺症）に至った症例はないことから、追加の対応は不要と考える。「血清クレアチニン及び血中尿素窒素」及び「悪性腫瘍」の副作用発現率はそれぞれ 1.1%及び 0.3%であり、承認時までの副作用発現率 4.4% (9/205 例) 及び 1.0% (2/205 例) を上回らなかった。また、「悪性腫瘍」の副作用症例は、承認時までの臨床試験では認められなかった重篤な副作用であったが、不明の 1 件を除き転帰は回復であった。

以上より、重点調査項目の副作用について、現時点において新たな対応は不要と判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-3 有効性

安全性解析対象症例から計 154 例（適応外使用 137 例¹⁰⁾、有効性判定不能 17 例）を除いた 974 例が有効性解析対象とされた。本調査において、有効性は、担当医師により本剤投与開始時及び各治療期のアトピー性皮膚炎の重症度並びに罹病範囲の推移、そう痒等の臨床症状が比較され、最終観察時の総合評価が「著明改善、改善、やや改善、不変（又は症状維持）、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価された。本調査における総合評価による有効率（「やや改善」以上の割合）は 90.1% (878/974 例) であった。一方、有効性の指標が本調査とは異なることから直接的な比較は困難と考えるが、承認時までの臨床試験¹¹⁾における重症度スコア¹²⁾が選択基準である 30 未満に減少した患者の割合及びそう痒の程度¹³⁾が軽度以下に改善した患者の割合は 84.1%及び 77.2%であった。

以上より、申請者は本剤の有効性に関して特段の問題はないと考えると説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

2-4 特別な背景を有する患者

本調査において収集された症例から特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）を抽出し、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

¹⁰⁾ 投与開始日以前の重症度が「最重症」以外と判定され、かつ判定不能又は既存治療で十分な効果が得られないに非該当 73 例、前治療なし 24 例及び既存治療で十分な効果が得られないに非該当 20 例等。

¹¹⁾ アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内試験（本剤を 3 mg/kg/日 [1 日 2 回経口投与] で開始し、2~5 mg/kg/日の範囲で 2~8 週経口投与、44 例）。

¹²⁾ 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、各部位における皮膚の 4 症状（紅斑・浮腫〔浸潤〕、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化）それぞれを「なし：0、軽症：1、中等症：2、重症：3」の 4 段階で判定した合計スコア（最大値 96）。

¹³⁾ 「高度、中等度、軽度、軽微及び症状なし」で判定された。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例 8 例、有効性解析対象症例 7 例が抽出され、副作用は認められなかった。また、総合評価による有効率は 100%（7 例）であった（15 歳以上：90.1%（871/967 例））。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例 55 例、有効性解析対象症例 47 例が抽出され、副作用発現率 41.8%（23 例）は、非高齢者（1,073 例）の 22.0%（236 例）と比較して高い傾向であった。発現した主な副作用は、高齢者では高血圧 10.9%（6 例 6 件）及び血圧上昇 5.5%（3 例 3 件）であり、非高齢者では高血圧 2.9%（31 例 31 件）、毛包炎 2.4%（26 例 26 件）及び倦怠感 1.9%（20 例 20 件）であった。高齢者で認められた重篤な副作用は、血圧上昇 3.6%（2 例 2 件）及び高血圧 1.8%（1 例 1 件）であり、転帰はいずれも回復であった。また、総合評価による有効率は 83.0%（39 例）であった（非高齢者：90.5%〔839/927 例〕）。なお、高齢者への投与に関しては、添付文書の「使用上の注意」において注意喚起を行っている。

妊産婦：安全性解析対象症例 1 例のみが抽出された。本症例は、適応外使用（既存治療が未施行な患者）例であり、患者の希望により治療を 2 回実施後に休薬となった。休薬前の本剤投与終了日から 4 カ月時点の妊娠 8 週まで副作用は認められなかった。なお、分娩及び新生児についての情報は得られなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例 4 例、有効性解析対象症例 3 例が抽出され、副作用は高血圧及び血圧上昇が各 1 例 1 件であった。また、総合評価による有効率は 100%（3 例）であった（正常腎機能患者：90.1%〔875/971 例〕）。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例 19 例が抽出され、副作用発現率 63.2%（12 例）は、正常肝機能患者（1,109 例）の 22.3%（247 例）と比較して高い傾向であった。発現した副作用は、高血圧、血中ビリルビン増加、肝機能異常及び血圧上昇各 2 例 2 件等であり、正常肝機能患者でも認められた副作用であった。また、総合評価による有効率は 84.2%（16 例）であった（正常肝機能患者：90.3%〔862/955 例〕）。なお、肝機能障害を有する患者への投与に関しては、添付文書の「使用上の注意」において注意喚起を行っている。

以上より、申請者は、本調査において特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、特段の問題となる事項は認められていないと考えたと説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査の結果から特別な背景を有する患者に対して現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された本剤による副作用¹⁴⁾（アトピー性皮膚炎以外の効能での使用例を含む。以降の集積数についても同様）は 3,024 例 6,870 件であり、感染症報告はなかった。

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は 1,715 例 3,371 件（本調査 26 例 42 件、その他の使用成績調査・特定使用成績調査 236 例 387 件、国内臨床試験 65 例 147 件、自発報告 1,388 例 2,795 件）であり、その概要は表 5 のとおりであった。

¹⁴⁾ 報告後の評価により本剤との因果関係が否定された症例を含む。

表 5. 再審査期間中に報告された主な重篤な副作用

重篤な副作用の種類	例数・件数	回復、軽快及び不明を除く転帰
使用上の注意から予測できる副作用	1,475 例 2,426 件	死亡 205 件、後遺症 29 件、未回復 121 件
サイトメガロウイルス感染	136 例 143 件	死亡 7 件、未回復 1 件
腎機能障害	98 例 98 件	死亡及び後遺症各 1 件、未回復 19 件
中毒性ネフロパシー	88 例 88 件	後遺症及び未回復各 1 件
肺炎	60 例 62 件	死亡 14 件、未回復 1 件
可逆性後白質脳症候群 (以下、「RPLS」)	57 例 57 件	未回復 1 件
高血圧	57 例 57 件	未回復 2 件
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	50 例 50 件	死亡 9 件
使用上の注意から予測できない副作用	604 例 945 件	死亡 136 件、後遺症 6 件、未回復 44 件
間質性肺疾患	24 例 24 件	死亡 11 件
呼吸不全	22 例 22 件	死亡 12 件
心不全	20 例 20 件	死亡 3 件
汎血球減少症	18 例 18 件	死亡 1 件、未回復 2 件
播種性血管内凝固	15 例 15 件	死亡 6 件

再審査期間終了日以降（平成 24 年 10 月 16 日～平成 28 年 9 月 30 日）に、重篤な副作用 1,343 例 2,355 件が収集され、その概要は表 6 のとおりであった。

表 6. 再審査期間終了日以降に報告された主な重篤な副作用の概要

重篤な副作用の種類	例数・件数	回復、軽快及び不明を除く転帰
使用上の注意から予測できる副作用	1,095 例 1,651 件	死亡 143 件（表中以外、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 5 件、感染、気管支アスペルギルス症、敗血症性ショック、リンパ腫及び肝転移各 4 件等）、後遺症 8 件、未回復 103 件
腎機能障害	124 例 127 件	死亡 2 件、未回復 13 件
サイトメガロウイルス感染	62 例 62 件	死亡 1 件
肺炎	36 例 37 件	死亡 8 件
腎障害	36 例 36 件	死亡 1 件、未回復 2 件
中毒性ネフロパシー	34 例 34 件	未回復 3 件
RPLS	32 例 32 件	後遺症 2 件、未回復 1 件
血圧上昇	26 例 26 件	未回復 1 件
血栓性微小血管症	25 例 25 件	死亡 4 件、後遺症 1 件
敗血症	24 例 25 件	死亡 13 件
使用上の注意から予測できない副作用	485 例 704 件	死亡 97 件（表中以外、死亡 8 件、心不全 4 件等）、後遺症 5 件、未回復 26 件
間質性肺疾患	28 例 28 件	死亡 14 件
呼吸不全	22 例 22 件	死亡 14 件
低出生体重児	18 例 18 件	—
早産児	18 例 18 件	—
薬物相互作用	14 例 15 件	—
脳梗塞	14 例 14 件	死亡 3 件、後遺症 2 件
多臓器機能不全症候群	13 例 13 件	死亡 11 件

申請者は、再審査期間及びそれ以降における副作用及び転帰が死亡となった症例の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明している。

既知の重篤な副作用については、表 7 のとおり添付文書の改訂により注意喚起を行っている。

表 7. 既知の重篤な副作用に関する添付文書の改訂

改訂時期	改訂内容
平成 20 年 10 月	「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「RPLS、高血圧性脳症等の中樞神経系障害」に関する記載を追記した。
平成 21 年 9 月	「重大な副作用」の項に「進行性多巣性白質脳症」及び「BK ウイルス腎症」を追記した。
平成 23 年 1 月	「重大な副作用」の項の「肝障害」を「肝障害、肝不全」に改訂するとともに、肝機能検査値に異常が認められた場合の対応を追記した。
平成 23 年 3 月	「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、肝炎ウイルスキャリア患者に対する注意事項を追記した。

未知の重篤な副作用のうち、再審査期間中に汎血球減少症、間質性肺疾患、心不全¹⁵⁾、骨髄機能不全¹⁶⁾、呼吸不全、多臓器不全、播種性血管内凝固、低出生体重児、急性呼吸窮迫症候群及び移植後遠位四肢症候群¹⁷⁾の10事象が10件以上集積された¹⁸⁾。それぞれの事象について腎移植及び骨髄移植効能の承認時¹⁹⁾以降に集積された副作用も含めて検討した結果、本剤の既知の副作用による影響、本剤以外の要因として原疾患、合併症、併用薬の影響等が考えられた。本剤との関連を否定できない症例においても検査値異常の程度は低いこと、集積件数が少ないこと等により、現時点において「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと考えるが、今後とも同様の副作用発現状況に留意する。

再審査期間中に報告された転帰が死亡となった副作用223例341件の概要は、表8のとおりであった。本剤は免疫抑制剤であり、使用される原疾患や他の免疫抑制剤との併用による易感染状態からの感染症の発現及び免疫抑制による悪性腫瘍により致死的な転帰をたどることは、現行の「重大な副作用」の記載から予測可能と考えるが、今後も同様の報告に留意し慎重に対処する。

表8. 再審査期間中に報告された転帰が死亡の主な副作用の概要

重篤な副作用の種類	例数・件数	重篤な副作用の種類	例数・件数
感染症および寄生虫症	109例132件	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	38例44件
肺炎	14例14件	貪食細胞性組織球症	7例7件
敗血症	10例10件	一般・全身障害および投与部位の状態	26例26件
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	9例9件	多臓器不全	12例12件
サイトメガロウイルス感染症	7例7件	死亡	11例11件
感染	6例6件	胃腸障害	15例16件
敗血症性ショック	6例6件	血液およびリンパ系障害	16例16件
ブドウ球菌感染	5例5件	播種性血管内凝固	6例6件
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41例47件	血栓性微小血管症	5例5件
呼吸不全	12例12件		
間質性肺疾患	11例11件		
急性呼吸窮迫症候群	5例5件		

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告として84件が報告され、添付文書の「相互作用」の項に記載されている薬剤又は食物²⁰⁾とシクロスポリン（以下、「本薬」）との相互作用に関する報告が53件あった。これらは本薬又は併用薬の血中濃度の変動、若しくは既知の非重篤な有害事象の発現に関するものであった。残りの31件は、「相互作用」の項に記載されていない薬剤又は食物との相互作用に関する報告であった。このうち、併用により本薬の血中濃度上昇が報告されたものは、プラバスタチンナトリウム及びレボフロキサシンの各3件、並びに脂肪乳剤の2件であり、集積件数が少なく相互作用についての十分な検討は困難であった。

申請者は、報告された薬剤等について現時点で新たな対応は必要ないと判断するが、今後とも同様の報告に留意すると説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

¹⁵⁾ うっ血性心不全、急性心不全、慢性心不全及びMedDRA基本語の「心筋収縮力低下」を含む。

¹⁶⁾ MedDRA基本語の「骨髄低形成」を含む。

¹⁷⁾ MedDRA基本語の「カルシニューリン・インヒビター誘発性疼痛症候群」を含む。

¹⁸⁾ アトピー性皮膚炎が原疾患である事象は、汎血球減少症、心不全及び播種性血管内凝固の各1件であった。

¹⁹⁾ シクロスポリンを有効成分とする別製剤における承認（昭和60年11月5日）。

²⁰⁾ 薬剤：アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、副腎皮質ホルモン剤、フェノバルビタール、フェニトイン等、
食物：グレープフルーツジュース。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 28 年 2 月時点において、米国、欧州を含む世界 119 カ国において承認されている。再審査期間及び再審査期間終了以降に、国内において、緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はなかった。本剤に関する海外の措置報告が再審査期間及び再審査期間終了以降（平成 24 年 10 月 16 日～平成 28 年 9 月 30 日）に 15 報（表 9、番号 1～15）報告された。これらに対する対応について、申請者は以下のように説明している。

表 9. 海外措置報告

番号	内 容
1	アリスキレンの欧州製品概要（Summary of Product Characteristics）（以下、「SmPC」）の改訂。アリスキレンと P 糖蛋白質阻害作用を有する本薬、キニジン硫酸塩及びベラパミル塩酸塩との併用投与は禁忌とされた。
2	企業中核データシート（以下、「CCDS」）の改訂。Special warnings and precautions for use 等の項に、潜在ポリオーマウイルス感染（ポリオーマウイルスによる腎症、JC ウイルスによる PML）が追記された。
3	米国食品医薬品局（以下、「FDA」）の指示により、米国添付文書（以下、「USPI」）に BK ウイルス腎症が追記された。
4	FDA-MedWatch による USPI の改訂。CCDS 改訂を反映し、「WARNINGS Kidney, Liver, and Heart Transplant」に、一部の悪性腫瘍は致死的である可能性、全身性又は局所性の感染症が起こる可能性等が追記された。
5	英国における SmPC の改訂。Special warnings and precautions for use 等の項に潜在ポリオーマウイルス感染（ポリオーマウイルス〔特に BK ウイルス〕による腎症、JC ウイルスによる PML）が追記された。
6	英国医薬品庁（以下、「MHRA」）が、血中薬物濃度モニタリングなしに製剤を切り替える時にバイオアベイラビリティに臨床的に重要な変化が起こる可能性があるため、ブランド名で処方・調剤すべき旨の注意喚起を行った。
7	欧州添付文書の改訂。Contraindications の項に、本薬の使用を制限すべき、疾患（腎機能障害等）、併用薬剤（セイヨウオトギリソウ等）及び治療（紫外線療法等）が追記された。
8	CCDS の改訂。Special warnings and precautions for use 等の項に、肝障害に関する記載、及びアリスキレン等の P 糖蛋白質の基質となる薬剤の血中濃度を上昇させる旨が追記された。
9	米国 Apotex 社で製造された本薬製剤が GMP 違反のおそれにより回収された。
10	豪保険省薬品・医薬品行政局（TGA）が、高用量シンバスタチンの使用制限を勧告し、かつ本薬を含む CYP3A4 を阻害する可能性のある薬剤との併用禁忌等に関して医療関係者に情報提供を行った。
11	CCDS の改訂。Warnings and precautions の項に腎毒性及び血中濃度モニタリング等、Adverse drug reactions の項に白血球減少、顔面紅潮、消化性潰瘍、ざ瘡等、Interactions の項にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との相互作用が追記された。
12	MHRA は、シンバスタチンと関連したミオパシー・横紋筋融解症のリスクに関して、シンバスタチンの英国添付文書に新たに本薬を併用禁忌に追加し注意喚起を行った。
13	USPI の改訂。WARNINGS の項に肝毒性、PRECAUTIONS の項にアリスキレンとの相互作用、ADVERSE REACTIONS の Postmarketing Experience, Kidney, Liver and Heart Transplantation の項に肝毒性及び感染症リスクの増加等が、それぞれ追記された。
14	カナダにおいて、Dear Health Care Professional レターが発行され、シンバスタチンを服用中の患者が併用禁忌薬剤（本剤等）の併用が必要な時に、他のスタチン系薬剤に変更することが望ましい旨が注意喚起された。
15	French National Agency for Medicines and Health Products Safety（ANSM）は、グレープフルーツジュースと相互作用を起こす薬剤に本薬が含まれている旨を注意喚起した。

本薬と P 糖蛋白質の基質となる薬剤との相互作用に関する報告（番号 1、8 及び 13）に関して、平成 21 年 9 月に添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項にアリスキレンを追記して注意喚起を行った。

ウイルス感染に関する報告（番号 2、3、5 及び 13）に関して、前述のとおり、平成 21 年 9 月に添付文書の「重大な副作用」の項に PML 及び BK ウイルス腎症を規定し注意喚起を行った（「3. 副作用及び感染症」の項参照）。

悪性腫瘍及び感染症に関する報告（番号 4）に関して、悪性腫瘍及び感染症の致死的な転帰の記載については、他の薬剤と比較して特に致死的な転帰が多い傾向が認められないことから、新たな対応の必要はないと判断した。

製剤切替え時の注意喚起に関する報告（番号 6）に関して、効能又は効果「アトピー性皮膚炎」（以下、「本効能」）の承認時に、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項において、切替え前後に本薬の血中濃度の測定及び臨床検査を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し必要に応じて投与量を調節する旨を記載し、注意喚起を行った。

薬剤等との相互作用に関する報告（番号 7、10～12、14 及び 15）に関して、本効能の承認時に添付文書の「併用注意」の項にそれぞれの薬剤名等を記載し注意喚起を行い、また、平成 25 年 3 月に本薬との相互作用を添付文書の「併用注意」の項に記載している薬剤を追記した。なお、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤については、根拠が不十分であることから、対応は不要と判断した。

本薬の使用を制限すべき疾患及び治療に関する報告（番号 7）に関して、本効能の承認時に、腎機能障害、高血圧、感染症及び悪性腫瘍等を合併する患者及び PUVa 療法²⁾を含む紫外線療法を施行されている患者に対する本剤の投与について、添付文書の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項において注意喚起を行った。

肝障害に関する報告（番号 8 及び 13）に関して、前述のとおり、平成 23 年 1 月に添付文書の「重大な副作用」の項に肝不全を追記するとともに記載内容を改訂し注意喚起を行った（「3. 副作用及び感染症」の項参照）。

GMP 違反による回収の報告（番号 9）に関して、他社の本薬製剤の回収情報であるため、対応は不要と判断した。

腎毒性、血中濃度モニタリング及び新たな副作用の追記に関する報告（番号 11）に関して、腎毒性及び血中濃度モニタリングについては、本効能の承認時に添付文書の「重大な副作用」及び「用法及び用量に関連する使用上の注意」にて注意喚起を行った。また、国内副作用報告の集積に基づき平成 25 年 3 月に添付文書の「その他の副作用」の項にざ瘡を追記し注意喚起を行った。その他の副作用については、本効能の承認時に添付文書の当該項において注意喚起を行った。

以上より、現時点で新たな対応は必要ないと判断するが、今後も類似の報告に留意する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間及び再審査期間終了以降（平成 24 年 10 月 16 日～平成 28 年 9 月 30 日）に機構に報告された研究報告は表 10 のとおりである。これらに対して、申請者は、以下のように説明している。

表 10. 研究報告

番号	内 容
1	本薬が出生後に残存する未熟系球体の成熟化に障害を及ぼす可能性がある。
2	腎移植後患者の動脈硬化には、カルシニューリン阻害剤の種類及び血中濃度が関与している可能性がある。
3	大腸全摘又は亜全摘が施行された潰瘍性大腸炎患者において、本薬と腸閉塞に有意な関連が認められた。
4	French Pharmacovigilance Database に集積した副作用報告より、本薬と記憶障害の関連について高い報告オッズ比（ROR）が認められた。
5	幹細胞移植後の本薬による腎障害の危険因子として、女性、骨髄破壊的移植前処置及び加齢が示唆された。
6	本薬は、年長小児と比較して 6 歳未満の小児集団に対して神経毒性の高リスクを示した。
7	高血圧治療を要する小児ステロイド依存性ネフローゼ症候群の患者において、アンジオテンシン変換酵素阻害剤/アンジオテンシンⅡ受容体遮断剤の使用により、本薬による腎毒性のリスクの増加が示唆された。
8	本薬を長期に連続投与されたネフローゼ患者において、腎症の発症率は本剤の投与期間に依存して増加する。

本薬が未熟系球体の成熟化に障害を及ぼす可能性がある旨の報告（番号 1）に関しては、初めての報告であり、症例数が少ないためさらなる検討が必要であると判断した。

腎移植患者における動脈硬化に関する報告（番号 2）に関して、本薬が血圧上昇、脂質及び糖代謝に影響を及ぼすことは知られており、本剤が腎移植患者における動脈硬化の一因となる可能性は否定できないものの、動脈硬化の病変形成には年齢、糖尿病合併等の基礎疾患、生活習慣等の要因が関連していると考えられる。これを踏まえ、本効能の承認時に添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に、血圧上昇、糖尿、高血糖及び

²⁾ ソラレン投与後に長波長紫外線（UVA）に露光させる治療法。

高脂血症を記載し注意喚起を行っている。

本薬による腎障害危険因子の報告（番号5）に関して、女性等の患者背景が本薬による腎障害の発現に影響する旨の報告は少ないことから、今後の報告を踏まえて対応を検討する。

その他の報告（番号3、4、6、7及び8）に関しては、患者背景等の情報が不足しており十分な評価が困難であると判断した。

以上より、現時点で新たな対応は必要ないと判断するが、今後も類似の報告に留意する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上

別紙 (1)

承認の用法及び用量 (下線: 再審査対象)

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 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. 再生不良性貧血及び赤芽球癆の場合
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。
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。