

川崎病医師主導治験 経緯

・ 医師主導治験の打診	2011/8/
・ 治験薬提供者へ打診	2011/9/
・ 治験薬提供依頼	2011/12
・ 治験薬提供者からの照会事項	2012/4
・ 治験薬提供者と秘密保持契約締結	2012/4
・ 治験実施計画書 draft1.0 作成	2012/7
・ 治験薬提供者正式合意	2012/9
・ 治験実施計画書 draft2.0 作成	2012/10
・ 治験実施計画書 draft3.0 作成	2012/11
・ 薬事戦略相談事前面談申込	2013/1
・ 薬事戦略相談事前面談	2013/2
・ 薬事戦略相談対面助言申込	2013/3
・ 薬事戦略相談対面助言	2013/5
・ 医師会研究費 B 申請	2013/6
・ 医師会研究費 C 申請	2013/10
・ 契約 (SRL、NOVARTIS、CRO 等)	2013/11
・ IRB	2013/11
・ 治験計画届	2013/11
・ 治験開始	2013/12

研究課題名:

重症川崎病患儿を対象とした免疫グロブリンと
免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法の
多施設共同非盲検ランダム化比較試験

Agenda

1. 疾患の概要
2. 開発の現状
3. 治験計画の経緯
4. 治験計画の概要
5. 開発スケジュール

1. 疾患の概要

川崎病は、1967年に川崎富作博士が初めて報告した原因不明の血管炎症候群であり、主に乳幼児が罹患する疾患である。

診断基準

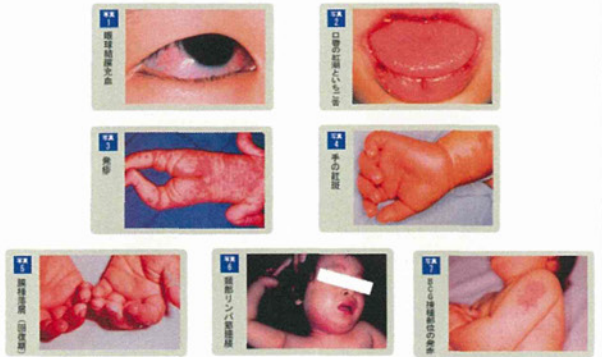
- ①5日以上続く発熱
- ②両側眼球結膜の充血
- ③口唇の紅潮、莓舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
- ④不定形発疹
- ⑤四肢末端の変化：急性期の手足の硬性浮腫と回復期の指先からの膜様落屑
- ⑥急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹

6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴うものを川崎病と診断する。

(厚生労働省川崎病研究班作成改訂5版、2002)

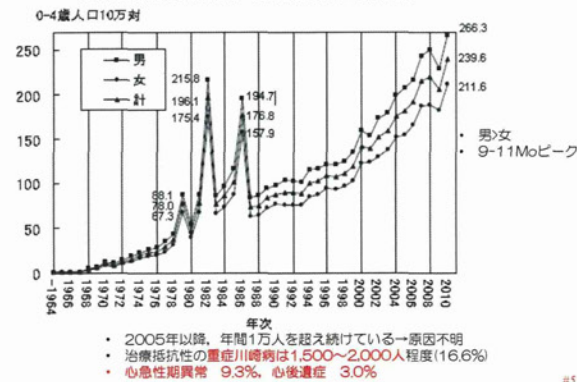
1. 疾患の概要

川崎病研究班「診断の手引き」から引用



1. 疾患の概要

川崎病の年次別、性別罹患率の推移

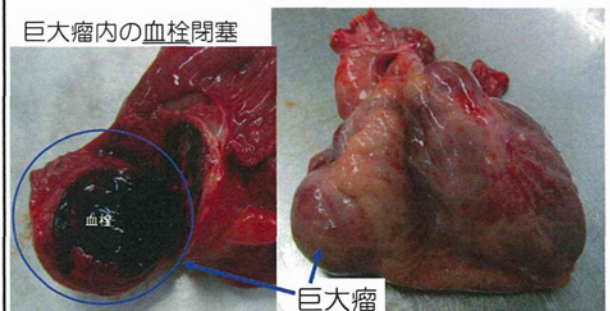


1. 疾患の概要

冠動脈巨大瘤の乳児突然死例

2度の免疫グロブリン治療不応例、発症後2年で突然死

巨大瘤内の血栓閉塞



1. 疾患の概要

現時点での川崎病標準治療

免疫グロブリン超大量単回投与 (2g/kg×1日) +
アスピリン併用 Newburger et al. *New Engl J Med* 1991

川崎病の課題

- 1967年の発見以来、病原体の関与が強く疑われるが不明
- 標準治療抵抗群 (重症川崎病) が15-20%存在し、**冠動脈病変合併**のリスクとなっている。



**重症川崎病患者に対する有効な治療法確立
が最大かつ喫緊の課題。**

#7

2. 開発の現状

- シクロスポリンは1978年、免疫抑制剤として開発試験が開始され、本邦では、1986年にサイディミュンとして販売開始された。
- 1995年から剤型変更したネオオーラルとして開発試験が開始し2000年腎移植、2008年アトピー性皮膚炎に効能追加後、世界規模で開発のポートフォリオから外れ、開発試験の計画がない。
- シクロスポリンの開発後30年以上経過し、特許期間もすでに過ぎていることから、本製剤に関する企業開発ニーズは極めて低い。

**開発ポートフォリオからすでに抜けた薬剤であり、
今後企業開発される可能性が皆無である。**

#8

3. 治験計画の経緯

川崎病に関する新たな知見

- 川崎病は、遺伝要因が大きく関与する多因子疾患であることが明らかになってきた。
- 19番染色体の連鎖領域から *inositol 1,4,5-triphosphate 3-kinase C (ITPKC)* 遺伝子、4番染色体連鎖領域から *caspase 3 (CASP3)* が感受性遺伝子であることが明らかとなった。

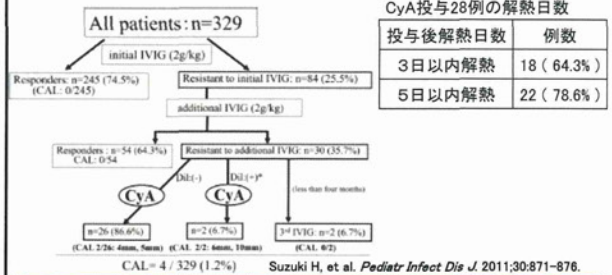
Onouchi Y, Hata A et al. *Nat Genet* 2008
Onouchi Y, Hata A et al. *Hum Mol Genet* 2010



- 両遺伝子は抗原提示を受けた免疫細胞において Ca^{2+} /NFAT経路の細胞内シグナル伝達を抑制することにより免疫細胞の過剰な活性化を抑制する働きを持つ。
- 疾患リスクを高めるSNPをもつとこの機能が相対的に低いことから易罹患性につながる。
- Ca^{2+} /NFAT経路を抑制するシクロスポリンが川崎病に有用である可能性が高い。

#9

3. 治験計画の経緯



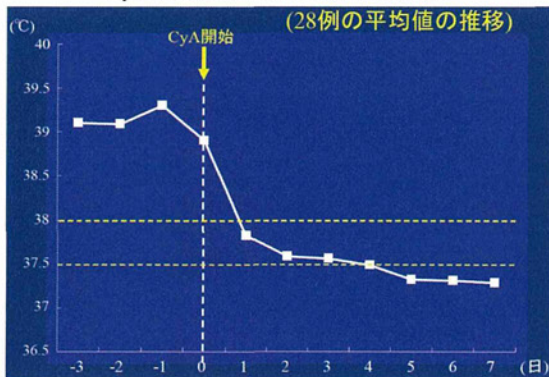
CyA投与28例の解熱日数

投与後解熱日数	例数
3日以内解熱	18 (64.3%)
5日以内解熱	22 (78.6%)

**免疫グロブリン+シクロスポリン併用療法のシクロスポリンA
投与後5日以内の奏功割合は78.6%であった。**

3. 治験計画の経緯

CyA服用開始前後の最高体温の推移



3. 治験計画の経緯

川崎病治療に関する新たな知見

【RAISE study】

川崎病患者(初期治療)
リスクスコア5点以上 発熱 8日以内 初発例
冠動脈病変なし 28日以内のステロイド投与なし

ランダム割り付け

G群 IVIG療法	P群 IVIG+PSL療法
IVIG 2g/kg×1 day ASA 30mg/kg/day	IVIG 2g/kg×1 day PSL 2mg/kg/day iv ASA 30mg/kg/day

主要評価項目:

試験期間中の冠動脈病変発生頻度
IVIG+PSL (4/121 (3%))
IVIG (28/121 (23%))
p<0.0001

解熱効果:

IVIG+PSL (102/121 (84.3%))
IVIG (65/121 (53.7%))

Kobayashi et al. *Lancet* 2012

#12

3. 治験計画の経緯

● 本治験により期待されるメリット

有効性

- RAISE studyと同程度の解熱効果
- 川崎病に対して、解熱効果は冠動脈病変発生のサロゲートエンドポイントに成り得ることから、重症川崎病患児に対する本レジメンの冠動脈病変抑制効果は、RAISE studyと同程度であると期待される。

安全性

- 免疫グロブリンに代わり得る治療法である可能性もあり、小児への生物学的製剤投与を避け得る可能性がある。
- 小児に使いやすい経口薬で治療でき、患児への負担が少なくなる。

- ① 安全性に問題は無い
- ② 作用機序から、川崎病患児全般に効果がある可能性が高い
- ③ 病初期から使用すると、さらに効果的である可能性がある

#13

4. 治験計画の概要

● 目的

- 重症川崎病患児に対する初期治療としてIVIG+CyA併用療法が、標準的治療であるIVIGよりも冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証することである。

● シェーマ



4. 治験計画の概要

● 主要評価項目

試験期間内における冠動脈病変合併頻度（心エコー法で中央判定）

【冠動脈病変の定義】

- 1 5歳未満では、最大径3mm以上または近接する冠動脈径の1.5倍以上の径を示したとき
- 2 5歳以上では、最大径4mm以上または近接する冠動脈径の1.5倍以上の径を示したとき
- 3 冠動脈が登録前の1.5倍以上に拡大したとき
- 4 内腔が明らかに不整なとき

試験期間中における検査時に、①-④のいずれかに当てはまる場合は冠動脈病変合併と判断する。

● 副次評価項目

【有効性】

- (1) 登録後4週後の冠動脈病変合併頻度
- (2) 治療抵抗例の発現頻度
- (3) 右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝のZ Score
- (4) 治療開始後解熱するまでの日数
- (5) 治療開始後解熱割合
- (6) CRP値の推移
- (7) ITPKCおよびCASP3のSNPの有無

【安全性】

- (1) 有害事象発生頻度

● 実施予定施設 20施設

(千葉大学医学部附属病院、東京女子医科大学八千代医療センター、和歌山県立医科大学附属病院など) #15



貯法：

室温保存
約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること（内用液）
服薬直前までPTP包装のまま保存すること（カプセル）

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

免疫抑制剤
(カルシニューリンインヒビター)

劇薬、処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

ネオール®内用液10%
ネオール®10mgカプセル
ネオール®25mgカプセル
ネオール®50mgカプセル
Neoral®

シクロスポリン製剤

承認番号	内用液10% : 22100AMX01780000
	10mgカプセル : 21200AMY00062000
	25mgカプセル : 21200AMY00063000
	50mgカプセル : 21200AMY00064000
	内用液10% 10mg・25mg・50mgカプセル
薬価収載	2009年9月 2000年5月
販売開始	2000年5月
国際誕生	1993年2月
再審査結果	2008年10月
** 効能追加	2012年8月



【警告】

- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。
- 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

神経パーチエット病の患者〔神経パーチエット病症状の悪化が報告されている。〕

【組成・性状】

ネオール®内用液10%	成分・含量	1瓶（50mL）中シクロスポリン（日局）5.0g 〔内用液1mLはシクロスポリン100mgに相当する〕
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール
	外観・性状	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。

ネオール®10mgカプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン（日局）10mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 10	
	大きさ(約)	長径：8.9mm 短径：6.7mm 質量：0.2g	
ネオール®25mgカプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン（日局）25mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三二酸化鉄含有	
	外観・性状	淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 25mg	
	大きさ(約)	長径：14mm 短径：8.2mm 質量：0.4g	
ネオール®50mgカプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン（日局）50mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 50mg	
	大きさ(約)	長径：21.9mm 短径：8.5mm 質量：0.8g	



【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）
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）

（効能又は効果に関連する使用上の注意）

- (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。
- (2) 再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。
- (3) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
- (4) アトピー性皮膚炎患者については、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

【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9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
2. 肝移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
3. 心移植、肺移植、膵移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

** 4. 小腸移植の場合

通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。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6～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。
6. ベーチェット病の場合
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
7. 乾癬の場合
通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

8. 再生不良性貧血の場合
通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。
9. ネフローゼ症候群の場合
通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
- (1) 頻回再発型の症例
成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。
- (2) ステロイドに抵抗性を示す症例
成人には1日量3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。
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5mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
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3mg/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5mg/kgを超えないこと。

（用法及び用量に関連する使用上の注意）

- (1) サンディミュンを服用している患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として1:1の比(mg/kg/日)で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度(AUC、Cmax)が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査(血清クレアチニン、血圧等)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こと。ただし、通常の開始用量(初めてサンディミュンを服用する時の投与量)より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。
- (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。
- 1) 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。
- 2) ベーチェット病、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に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。
- (3) 臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。
- (4) 再生不良性貧血患者に投与する際には8～16週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。
- (5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であられるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (6) ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。

- (7) アトピー性皮膚炎患者に投与する際には投与期間ではできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕
- (4) 脾機能障害のある患者〔脾機能が悪化するおそれがある。〕
- (5) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕
- (6) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- (7) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕
- (8) PUVA療法を含む紫外線療法中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- (9) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (10) 低出生体重児、新生児又は乳児（アトピー性皮膚炎の適応を除く。「7. 小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。
- (2) 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定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こと。
- (3) 腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、アマラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。
- (5) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- * (6) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (7) 他の免疫抑制剤と併用する場合は、**過度の免疫抑制**により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。
- (8) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。
- (9) 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。

- (10) 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
- (11) ペーチェット病患者において、**神経ペーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）**の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。
- (12) アトピー性皮膚炎患者においては、リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。
- (13) アトピー性皮膚炎患者においては、活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。また、本剤投与中に黄色ブドウ球菌による皮膚感染を併発した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。

3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるため併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらかず可能性がある。
タクロリムス（外用剤を除く）（プロGRAF）	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるため併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン（リパロ） ロスバスタチン（クレストール）	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇（ピタバスタチン：Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：Cmax10.6倍、AUC7.1倍）する。
ボセンタン（トラクリア）	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン（ラジレス）	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。

* (2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA療法を含む紫外線療法	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 ムロモナブCD3 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。「2. 重要な基本的注意」の項参照	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クララムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド カルベジロール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン テクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェントイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
テルビナフィン		機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラピリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラピリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort)・セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	機序は不明である。 本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン	トルバプタンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりトルバプタンの血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン	ダビガトランの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりダビガトランの血中濃度が上昇することがある。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンプリセンタン	本剤との併用によりアンプリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンII 受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれ るおそれがあるので、 血清カリウム値に注意す ること。	高カリウム血症の副 作用が相互に増強さ れると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴 う痛風があらわれやすい ので、血中尿酸値に注意 すること。	高尿酸血症の副作用 が相互に増強され ると考えられる。
プロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度 が上昇し、作用が増強す るおそれがある。	代謝酵素の競合によ り、これらの薬剤の 代謝が阻害されると 考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオア ペイラビリティが有意に 増加したとの報告があ る。本剤の用量を変更す る際には、エベロリムス の用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合によ り、エベロリムスの 代謝が阻害されると 考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎 毒性を増強するおそれ がある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モ フェテル	ミコフェノール酸モフェ テルの血中濃度が低下し たとの報告がある。	ミコフェノール酸モ フェテルの腸肝循環 が阻害され血中濃度 が低下すると考えら れる。
外用活性型ビタミン D ₃ 製剤 タカルシトール カルシボトリオール	血清カルシウム値が上昇 する可能性がある。	本剤による腎機能低 下があらわれた場合 に、活性型ビタミン D ₃ による血清カルシ ウム値上昇がよりあ らわれやすくなると 考えられる。

*** 4. 副作用

本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例340例中、何らかの副作用が報告されたのは141例(41.5%)で、臨床検査値異常が報告されたのは160例(47.1%)であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185例中29例(15.7%)で副作用が報告され、臨床検査値異常は44例(23.8%)で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。

ネオオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。

腎移植 2,414例中、何らかの副作用が報告されたのは662例(27.4%)で、主なものは腎障害219件(9.1%)、肝障害118件(4.9%)、多毛107件(4.4%)、振戦103件(4.3%)、糖尿・高血糖87件(3.6%)、高血圧・血圧上昇74件(3.1%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

肝移植 50例中、何らかの副作用が報告されたのは14例(28.0%)で、主なものはBUN増加4件(8.0%)、多毛3件(6.0%)、歯肉肥厚2件(4.0%)、高血圧2件(4.0%)、血小板減少症2件(4.0%)、発熱2件(4.0%)等であった。

(承認時まで及び2003年3月31日までの集計)

骨髄移植 218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例(57.8%)で、主なものは腎障害54件(24.8%)、多毛47件(21.6%)、高血圧9件(4.1%)、振戦9件(4.1%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

ベーチェット病 442例中、何らかの副作用が報告されたのは308例(69.7%)で、主なものは多毛83件(18.8%)、腎障害64件(14.5%)、肝障害44件(10.0%)、BUN増加43件(9.7%)、熱感41件(9.3%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

乾癬 1,756例中、何らかの副作用が報告されたのは454例(25.9%)で、主なものは高血圧・血圧上昇129件(7.3%)、多毛46件(2.6%)、BUN増加35件(2.0%)、血中クレアチニン増加24件(1.4%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

再生不良性貧血、赤芽球癆 418例中、何らかの副作用が報告されたのは204例(48.8%)で、主なものは腎障害34件(8.1%)、血中クレアチニン増加30件(7.2%)、BUN増加23件(5.5%)、多毛21件(5.0%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

ネフローゼ症候群 1,477例中、何らかの副作用が報告されたのは362例(24.5%)で、主なものは高血圧・血圧上昇64件(4.3%)、多毛56件(3.8%)、腎障害47件(3.2%)、血中クレアチニン増加32件(2.2%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

アトピー性皮膚炎 205例中、何らかの副作用が報告されたのは123例(60.0%)で、主なものは毛包炎21例(10.2%)、血中トリグリセリド増加18例(8.8%)、血中ビリルビン増加18例(8.8%)、鼻咽頭炎11例(5.4%)等であった。

(承認時までの集計)

心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、全身型重症筋無力症については、国内において承認時までに、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

1) **腎障害**：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度みられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕また、**器質的な腎障害(尿細管萎縮、細動脈変容、間質の線維化等)**があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤(「3. 相互作用」の項参照)との併用により起こりやすい。〕(5%以上)なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

2) **肝障害、肝不全**：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1%～5%未満)

3) **可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、**全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状**があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

(1%未満)

4) **神経パーチエット病症状**：パーチエット病患者において神経パーチエット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（パーチエット病患者での頻度：1%～5%未満）

*5) **感染症**：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹等）を併発することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分にを行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%～5%未満）

6) **進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明）

7) **BKウイルス腎症**：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明）

8) **急性膵炎**：急性膵炎（初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%未満）

9) **血栓性微小血管障害**：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（1%未満）、**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状**（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **溶血性貧血、血小板減少**（各1%未満）：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%未満）

12) **悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）**：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（1%未満）

13) **クリーゼ**：全身型重症筋無力症ではクリーゼを起すことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。（頻度不明）

****2) その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
過敏症	-	-	-	発疹
循環器	-	-	血圧上昇	-

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
血液	-	-	-	貧血、白血球減少
消化器	-	-	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃腸不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感
皮膚	-	多毛	-	脱毛
精神神経系	片頭痛	-	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害
代謝異常	-	-	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留
感覚器	視力障害	-	-	耳鳴、難聴
筋骨格系	-	-	-	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛
その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	-	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房

発現頻度は、ネオオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕
- 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

- アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、用法・用量及び安全性は確立していない（使用経験がない）ので、これらの患者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ない限り投与しないこと。〔警告〕の項参照）
なお、他の適応疾患については、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。
- 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。
- 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP上昇：1%前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。



8. 過量投与

徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

処置：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

9. 適用上の注意

- (1) 本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）を同時に用いることは避けること。〔本剤はサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕
- (2) **薬剤交付時：**PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

10. その他の注意

- (1) 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。
- (2) **長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。**
- (3) サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモール®EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。
- (4) 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。
- (5) **血中濃度測定用採血：**血中濃度測定のための血液採取は**末梢血**を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度と比べて高いとの報告がある。〕
- (6) ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁻⁴⁾

(1) 移植後腎機能の安定した18名の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった。

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率 (%)
AUC _{0-12h} /Dose (ng·hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
Tmax (hr)	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

(平均値±S.D.)

- (2) サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す20例に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった。（吸収不良例：dose normalized AUC_{0-12h}が10ng·hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定）

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率 (%)
AUC _{0-12h} /Dose (ng·hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
Tmax (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

(平均値±S.D.)

- (3) 本剤はサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある。

2. 代謝⁵⁻⁷⁾

シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった。（外国人のデータ）

3. 排泄⁸⁾

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。腎機能が保たれている患者に³H-シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6%で、未変化体としては投与量の0.1%であった（96時間値）。（外国人のデータ）

【臨床成績】

1. 腎移植における拒絶反応の抑制^{9,10)}

新規投与例（生体腎47例、死体腎15例）における1年生着率及び生存率（Kaplan-Meier法）は、生体腎で94.8%及び100%、死体腎で93.3%及び100%であった。拒絶反応が発現した症例は、生体腎では51.1%（24例/47例）、死体腎では53.3%（8例/15例）であった。サンディミュンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持された。

2. 肝移植における拒絶反応の抑制¹¹⁻¹³⁾

サンディミュンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者8例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験を実施した結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床問題となる所見はなかった。

3. 心移植における拒絶反応の抑制^{14,15)}

①ネオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会（ISHLT）の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオーラル群42.6%（80例/188例）、サンディミュン群41.7%（80例/192例）であった。また、生存率はネオーラル群93.1%（175例/188例）、サンディミュン群92.7%（178例/192例）であった。移植後6ヵ月までに7.1%（27例/380例）の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶（12例）、敗血症（4例）、悪性腫瘍（2例）であった。（外国人のデータ）

②心移植患者139例の3剤併用療法（シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド）による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回（患者当たり0.18回）と従来の治療法（シクロスポリン+ステロイド、患者当たり0.84回）に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1年生着率は92%、3年生着率は85%、5年生着率は78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた。（外国人のデータ）

4. 肺移植における拒絶反応の抑制^{16,17)}

①片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における1年生着率は、それぞれ87%及び76%、2年生着率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に8%（11例/131例）の患者が死亡したが、その原因は敗血症（3例）、心臓病（3例）、アスペルギルス感染（2例）、原因不明の成人呼吸窮迫症候群（2例）、気道合併症（1例）であった。（外国人のデータ）

②片肺又は両肺移植患者44例をATG（抗胸腺細胞グロブリン）群（シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG）と非ATG群（シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードII以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%（5例/22例）、非ATG群で55%（12例/22例）とATG群で有意（p=0.03）に少なかった。また、1年及び2年生着率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。（外国人のデータ）

5. 膵移植における拒絶反応の抑制^{18,19)}

①膵同時移植患者476例の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%であった。また、移植膵の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害（46%）、敗血症（16%）、悪性腫瘍（13%）であった。（外国人のデータ）

②腎臓同時移植患者50例をATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植腎に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%（9例/25例）、非ATG群76%（19例/25例）とATG群で有意（ $p<0.01$ ）に少なかった。（外国人のデータ）

***6. 小腸移植における拒絶反応の抑制^{20,21)}

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の抑制効果に関して報告されている。

7. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病（GVHD）の抑制²²⁾

新規投与例に対して、サンディミオン注射剤及び本剤を投与して検討した結果、グレード2以上の急性移植片対宿主反応（GVHD）の累積発症率（Kaplan-Meier法）は血縁での移植で22.3%、非血縁で26.7%であった。

8. ベーチェット病²³⁾

新規投与例（16例）での検討では、改善率（「改善」以上）は81.3%（13例/16例）であった。

9. 乾癬^{24,25)}

新規投与例（16例）の全例で皮疹の改善効果が認められた。サンディミオンからの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持された。

10. 再生不良性貧血、赤芽球癆²⁶⁾

新規投与の5例では、再生不良性貧血の1例で「Minimal response」、赤芽球癆の1例で輸血状況に著明改善がみられた。サンディミオンからの切り換え例（19例）では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持された。

11. ネフローゼ症候群²⁷⁾

新規投与例では、頻回再発型患者で改善率（「改善」以上）が69.2%（9例/13例）、ステロイド抵抗性患者で改善率が75.0%（9例/12例）であった。サンディミオンからの切り換え例では、頻回再発型患者の18例、ステロイド抵抗性患者の13例のいずれの症例でも効果が維持された。

12. アトピー性皮膚炎²⁸⁾

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオオラル3mg/kg/日（2～5mg/kg/日）を1日2回に分けて8週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差（ネオオラル群-プラセボ群、以下同様）の平均値（95%信頼区間）は-30.3%（-41.1%～-19.6%）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p<0.001$ 、対応のない検定）。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値（95%信頼区間）は-21.8%（-32.8%～-10.9%）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p<0.001$ 、対応のない検定）。以上より、ネオオラル群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された。

評価項目	例数	ベースライン 平均値±S.D.	ベースラインからの変化率 平均値±S.E.	変化率の群間差		
				平均値	95%信頼区間	p値
重症度スコア						
ネオオラル群	44	54.0±16.30	-63.0±3.43	-30.3	(-41.1～-19.6)	<0.001
プラセボ群	45	51.1±16.13	-32.6±4.18			
罹病範囲スコア						
ネオオラル群	44	74.2±14.60	-41.4±4.08	-21.8	(-32.8～-10.9)	<0.001
プラセボ群	45	69.0±12.75	-19.5±3.71			

重症度スコア：4項目の臨床所見（紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化）を8ヵ所の身体部分ごとに4段階（0-3）で点数化（最大値96）

罹病範囲スコア：8ヵ所の身体部分（全身に対する比率）ごとに4段階（0、1/3、2/3、3/3）で点数化（最大値100）

なお、全身型重症筋無力症に対する臨床試験は国内においては実施されていない。

13. 腎移植特別調査のまとめ²⁹⁾

サンディミオンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71%（13例/276例）で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は174.10±3.38mg/日（3.18±0.07mg/kg/日）から165.55±2.78mg/日（3.00±0.05mg/kg/日）と有意に低下した（ $p<0.001$ ）。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した（ $p<0.05$ ）が、AUC、Cmaxに有意差は認められなかった。また、切り換え症例における移植腎の生着を有効とした有効率は99.6%（275例/276例）であった。

項目	症例数	切り換え前	切り換え後
		(平均値±S.E.)	(平均値±S.E.)
血中トラフ値 (ng/mL)	262	97.80±2.56	91.96±2.51*
Cmax (ng/mL)	41	502.91±43.20	546.69±30.41
AUC (ng·h/mL)	10	1,471.46±329.77	1,411.06±235.94

* $p<0.05$ （t検定：切り換え前と切り換え後の比較）

【薬効薬理】

本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。本剤はT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻害され、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

1. 本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する（マウス脾細胞 *in vitro*）。

2. 本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro*, *ex vivo*）。

3. 本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている（ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*）。

***4. 本剤は動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髄（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）、膵（イヌ）、小腸（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療（ラット）効果を示す。

5. 本剤は網膜可溶性抗原（S抗原）によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）の発症及び免疫反応を抑制することが示されている（ラット）。

6. 乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。

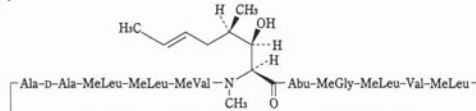
7. 再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の *in vitro* におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。

8. 本剤は抗糸球体基底膜（GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、尿中NAG活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させる。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。

9. 本剤をアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Ngaマウス）に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較すると本剤投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



Abu = (2S)-2-アミノ酪酸
MeGly = N-メチルグリシン
MeLeu = N-メチルロイシン
MeVal = N-メチルバリン

一般名：シクロスポリン（Ciclosporin）

化学名：cyclo[-(2S,3R,4R,6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-6-enoyl]-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-]

分子式：C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

分子量：1202.61

性状：白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

カプセル：

吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。

【包装】

ネオーラル内用液10% 50mL	1瓶
ネオーラル10mgカプセル	100カプセル (両面アルミニウムPTP)
ネオーラル25mgカプセル	100カプセル (両面アルミニウムPTP)
ネオーラル50mgカプセル	100カプセル (両面アルミニウムPTP)

【主要文献】

- 1) 高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,5,1999 [SIMJ15603]
- 2) 高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,25,1999 [SIMJ15604]
- 3) 社内資料：肝移植患者における安全性、耐容性及び薬物動態学的プロフィール [SIMU01002]
- 4) 社内資料：高脂肪食の薬物動態に対する影響 [SIMU01003]
- 5) Kronbach, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 43(6) ,630,1988 [SIMM06322]
- 6) Combalbert, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 17(2) ,197,1989 [SIMM08003]
- 7) Wood, A. J. et al. : Transplant. Proc. 15(4) (Suppl. 1/2) ,2409,1983 [SIMM00849]
- 8) Beveridge, T. : Cyclosporin A : Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A 35,1982 [SIMM00315]
- 9) 打田和治ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,65,1999 [SIMJ15606]
- 10) 岡崎肇ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,79,1999 [SIMJ15607]
- 11) 橋倉泰彦ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,99,1999 [SIMJ15609]
- 12) 橋倉泰彦ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,109,1999 [SIMJ15610]
- 13) 猪股裕紀洋ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,117,1999 [SIMJ15611]
- 14) Eisen, H. J. et al. : Transplantation 68(5) ,663,1999 [SIMM30186]
- 15) Olivari, M. T. et al. : Circulation 82(5/Suppl. IV) ,276,1990 [SIMM11320]
- 16) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 107(2) ,460,1994 [SIMS00510]
- 17) Palmer, S. M. et al. : Chest 116(1) ,127,1999 [SIMM29876]
- 18) Odorico, J. S. et al. : Clinical Transplants 1997 157,1998 [SIMS00511]
- 19) Cantarovich, D. et al. : Kidney Int. 54(4) ,1351,1998 [SIMM28226]
- **20) Grant, D. et al. : Lancet 335,181,1990 [SIMM09336]
- **21) Jan, D. et al. : J. Pediatr. Surg. 34(5) ,841,1999 [SIMM29599]
- 22) 村田誠ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,87,1999 [SIMJ15608]
- 23) Fujino, Y. et al. : Jpn. J. Ophthalmol. 43(4) ,318,1999 [SIMJ15128]
- 24) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科 60(6) ,832,1998 [SIMJ14285]
- 25) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科 60(6) ,842,1998 [SIMJ14286]
- 26) 溝口秀昭ほか：Biotherapy 12(11) ,1459,1998 [SIMJ14215]
- 27) 小山哲夫ほか：腎と透析 45(6) ,823,1998 [SIMJ14271]
- 28) ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会：臨床皮膚科 63(1) ,73,2009 [SIMJ29904]
- 29) 社内資料：ネオーラルの腎移植に対する特別調査 [SIMU01035]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレクト
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(20)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布 4-17-30

7415430-D00000

2型糖尿病患者を対象とした多施設プロジェクトマネジメントの

○山口宣子 小林一貴 横尾英孝 上元純平
千葉大学医学部

共同臨床試験(SUCCESS STUDY)におけるクローズドアウト時の評価と意義について

國信亜美 三浦あゆみ 藤居靖久 花岡英紀
附属病院臨床試験部

背景・目的

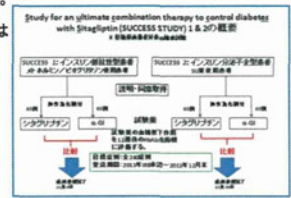
施設共同臨床試験の遂行には基幹病院、個人病院、クリニック等の連携は不可欠であるが、一方で、適切な実施のためのプロジェクト管理がなされているとは言えない。千葉大学ではアカデミック臨床研究機関(以下ARO)として、試験期間内の完遂や品質向上のためにプロジェクトマネジメントを実施してきたがその評価は明らかではない。

本学AROにおいて実施した一試験に関して、試験計画立案から実施、データ収集、解析、データ発表までAROとして取り組んだ。一連の取組みに関するプロジェクトマネジメントの意義について特にクローズドアウト時について明らかにする。

方法

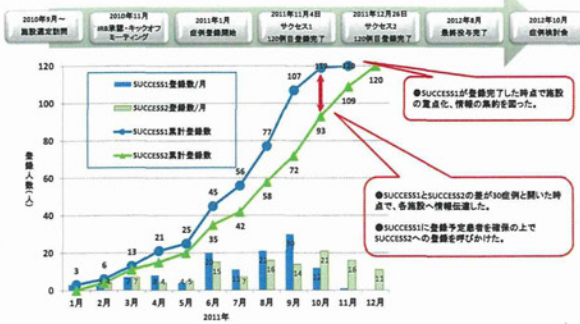
◆ 対象は、SUCCESS STUDYとする。本試験は糖尿病患者240症例を対象とし、試験参加時に服用していた薬剤の種類により、SUCCESS 1とSUCCESS 2の2試験に分かれる。登録期間は1年、投与期間は半年であった。本年9月に全て終了してSDVを実施した。

- ◆ クローズドアウト時における評価項目は以下の1)から3)とする
- 1) 症例登録完了プロセス
 - 2) リスク管理
 - 3) 各施設参加者への「アンケート」

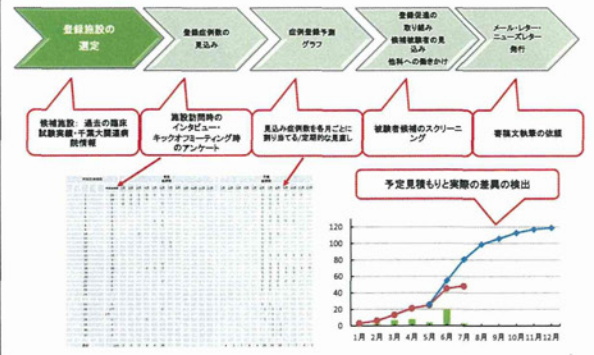


結果

1) サクセスの症例登録完了プロセス



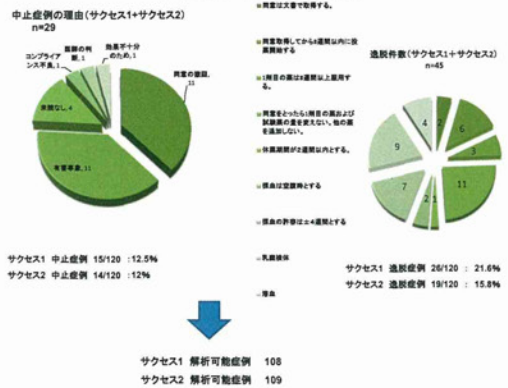
◆ SUCCESS STUDYにおける症例登録の取り組み



2) リスク管理 リスク(試験を成功させるという目的の達成を阻害する要因)を管理する。

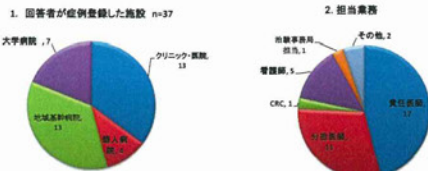


◆ 逸脱・中止等の内訳

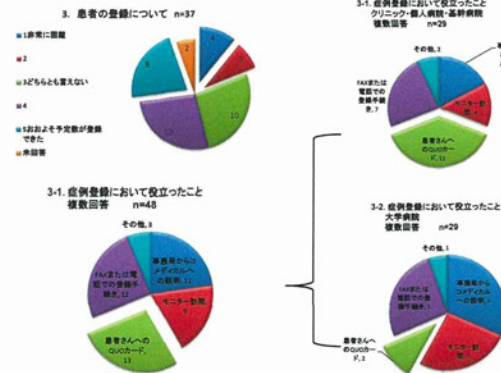


3) アンケート解析結果(試験終了時)

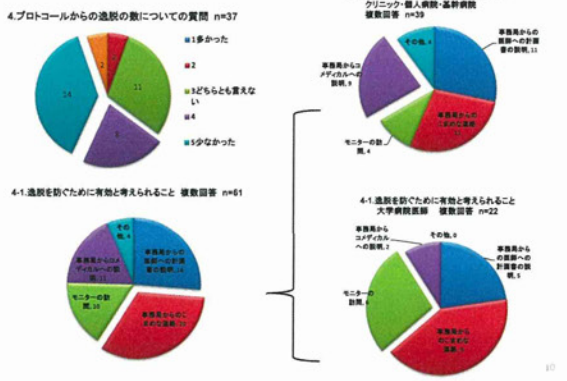
- 対象者 サクセス試験に症例登録のあった30施設にアンケート送付
医師・看護師・CRC・事務局担当者等
- 目的 事務局の取り組みについて考察する
- 結果 37枚回収



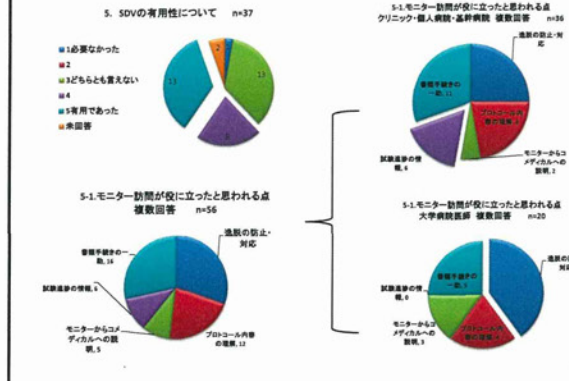
◆ 症例登録についての質問



◆ プロトコルからの逸脱についての質問



◆ SDVの有用性についての質問



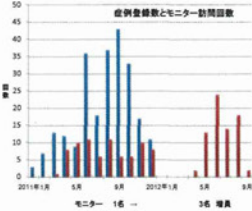
◆ モニター訪問についての質問

6. モニターの訪問回数について n=36

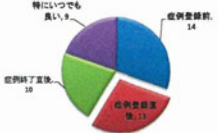


- 1回以上
- 2回以上
- 3回以上
- 4回以上
- 未回答

モニター訪問回数150回
施設数: 36
150/36=4.1回/施設



6-1. モニターの訪問で特に有用なタイミングについて 複数回答 n=46

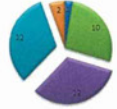


- 症例登録直後: 11
- 症例終了直後: 18
- 特にもいいタイミング: 14

12

◆ 事務局対応についての質問

7. サクセス事務所の対応について n=37

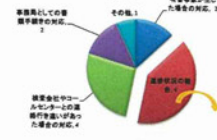


7-1. 事務局対応でよかった点 複数回答 n=45



- 登録している症例登録の対応: 14
- 連絡先が分からない場合の対応: 14
- 緊急時における迅速な対応: 14
- その他: 14

7-2. 事務局対応で改善が必要な点 複数回答 n=15



7-3. 事務局対応でよかった点 クリニック・個人病院・大病院 複数回答 n=26

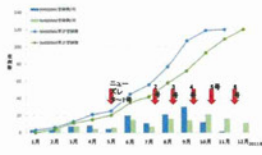


- クリニック: 3
- 大病院: 1
- 個人病院: 2

13

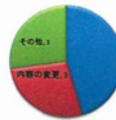
◆ ニュースレター発行についての質問

8. ニュースレターの発行について n=37



ニュースレター発行回数: 6回
発行部数: 100部

8-1. ニュースレターを改善する場合の必要な点 n=11



- 発行部数の増加: 5
- 内容の変更: 5
- その他: 11

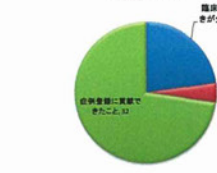
14

◆ サクセス試験に参加した感想

9. 今後の治療方針に関しての影響 n=37



10. サクセス試験に参加してよかった点 複数回答 n=44



- 臨床試験の手続きが分かった: 10
- 登録に必要だったことが分かった: 10
- 登録に必要だったことが分かった: 10

15

結論・考察

- ◆ 症例登録を予定期間内に達成する1歩は施設選定から始まる。本試験において予定登録期間内に240症例登録完了できたのは、見込み症例数をこまめに見直し、先んじて対応したことが大きかったと考える。
- ◆ リスク管理において今回「発現したリスク」の対策をタイムリーに実施することができた。しかし施設によっては、情報の提供や行き違いがあった時の対応が不十分と感じた施設もあり、今後「発現していないリスク」を予測し、その対策を予め行うことが重要と考える。具体的には、本試験のようなデータやノウハウを蓄積して、問題が起きそうな箇所、ケースを想定し、その評価と対策を行う必要がある。また、多くの施設でモニターの訪問が逸脱の防止に役立っているとの意見があり、訪問のタイミングや提供する情報をさらに効率のよいものにしていくことが重要である。

16

- ◆ アンケート結果よりクリニック・個人病院と大病院関係者間で差異が見られた項目があり、クリニックではQUOカードなどのインセンティブが登録に有用であるとの意見があった。また、逸脱を防ぐのに有用な取り組みは、事務局からのこまめな連絡は共通であったが、クリニックでは事務局からのコメディカルへの説明、大病院関係者ではモニターのSDVが有用であったとの意見があった。
- ◆ モニター訪問については半数以上がSDVが有用であったと回答している。特に有用だったのが①逸脱の防止・対応②書類手続きの一助であり、クリニックや個人病院においては特に試験進捗の情報が有用であったとの回答を得た。

モニター訪問回数は1施設あたり、4回であった。症例登録前と症例登録直後の訪問が有用であったとの回答を得ているので、モニター訪問の始動をもう少し前倒した方が逸脱をさらに防ぐために有用であったかもしれない。

17

◆ 事務局対応について

- 事務局の対応として良かった点に書類手続きの一助が一番多く、臨床試験において書類手続きのハードルを下げる必要があると思われる。これはクリニックに特に多く、専門のスタッフがいない施設では書類作成が負担になっていると推察される。
- 事務局として進捗状況の報告がよかったと回答が多かった一方で、改善するべき点としても進捗状況が挙がっていた。
- 多くの参加者が試験の完遂に貢献できたことを良かったと感じている。参加施設の形態によって必要とされるニーズや情報が異なるので、今回のデータを踏まえて対応して行きたい。この試験によって構築されたネットワークをさらに強化継続するためには、この試験の結果をよりよい形で発表することが重要であり、現在データを鋭意解析中である。
- いずれの評価においてもプロジェクトマネジメントはプロジェクトの完遂および試験の品質向上において重要であり、今後も千葉大学臨床試験部AROとしての取り組みを強化したいと考える。

15

第33回日本臨床薬理学会学術総会

演題:2型糖尿病患者を対象とした多施設共同臨床試験(SUCCESS STUDY)におけるプロジェクトマネジメントのクローズドアウト時の評価と意義について

**所属 :千葉大学医学部附属病院臨床試験部
発表者:山口 宣子**

既に本学会利益相反委員会に申告しましたように、本演題発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

現在の創薬におけるAROの活動実態に関する調査 報告書

みずほ情報総研株式会社

MIZUHO

The logo consists of the word "MIZUHO" in a bold, blue, sans-serif font. Below the text is a red graphic element that resembles a stylized wave or a curved line, starting under the 'M' and ending under the 'O'.

目 次

第1章 調査の概要	1
1. 調査の背景と目的	1
2. 調査の方法	2
3. 実施体制	2
第2章 海外諸国における ARO の状況	3
1. イギリス	3
1) Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge Clinical Trials Unit. .3	
2) Oxford University Clinical Trials Services Unit.....9	
参考: European Medicines Agency	12
2. スウェーデン	17
1) Uppsala Clinical Research Center	17
3. アメリカ	20
1) University of Michigan Medical School South West Oncology Group..... 20	
2) Texas Medical Center	25
2)-1 Baylor College of Medicine.....25	
2)-2 Texas Children's Hospital..... 29	
4. カナダ	34
1) University of Ottawa	34
1)-1 University of Ottawa Heart Institute	34

第1章 調査の概要

1. 調査の背景と目的

わが国では、現状として、創薬研究において、アカデミアのシーズ開発から実用化までのプロセス全体が一連のプロセスとしてカバーされていないという課題が存在する。一方で、米国や欧州では、アカデミア研究に由来する革新的な創薬標的分子に対する創薬研究の実用化支援策を国策として打ち出し、創薬への支援が集中的かつ積極的に行われている状況である。このような現状をふまえて、我が国において、アカデミアの研究を実用化につなげる道筋を作り、創薬のプロセス全体のパフォーマンスを向上させるためにも、創薬支援の共通基盤を整備する必要があり、そのためにアカデミアとしての立場から提言を行うことは、医薬品・医療機器の集中的な研究振興に寄与するためにも重要な意味があると考えられる。

そこで、本調査では、現在の創薬におけるAROの活動実態に関する情報収集を行い、我が国における革新的な医薬品の創出から、優れた創薬シーズを新薬開発へむけて円滑につなげるために必要な在り方を提言することを目的とした。