

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児腎臓病学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	第4位 (全 7 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	タクロリムス水和物
	販売名	プログラフ
	会社名	アステラス製薬
	国内関連学会	日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会 (選定理由) リウマチ科も主科となることが多いため
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について)	小児ループス腎炎
	用法・用量 (要望する用法・用量について)	小児: 0.05-0.1 mg/kg 最大 3 mg/日 1日2回投与
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

に係る基準への該当性（該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。）

（上記の基準に該当すると考えた根拠）

全身性エリテマトーデス（以下 SLE）は、抗 DNA 抗体を中心とする多彩な自己抗体による自己免疫性炎症疾患である。SLE の臓器病変は、腎臓、脳神経、皮膚、血液、消化管、心臓、肺など多岐にわたるが、中でも腎臓病変を発症したものをループス腎炎と呼ぶ。ループス腎炎は、小児 SLE の 80%以上が発症し、もっとも大きな予後決定因子の一つである。1980 年代初頭のわが国の小児 SLE の 5 年生存率は約 50%であった。その後、免疫抑制療法の進歩により、現在では 5 年生存率は 95%まで改善しているものの、SLE 及びループス腎炎は、発症後に再燃することが多く、治癒することは殆どないため、生涯にわたりステロイド薬、免疫抑制薬の服用を余儀なくされる。2005 年の調査でも調査時に 4 人に 1 人(23%)の患者が寛解を維持できていないと報告されている。再燃時には、ステロイド薬や免疫抑制薬の増量や変更を必要とするため、それらの薬剤の副作用も大きな問題となる。

これらの事象より、適応疾患の重篤性は、判断基準「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考えた。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

（上記の基準に該当すると考えた根拠）

(1) 小児 SLE・ループス腎炎の頻度・予後について

わが国における小児 SLE の患者数は 1997 年の小児 SLE の全国調査で 405 名であり、発症後 3 年以内に約 90%の患者がループス腎炎を合併していると報告されている。現在でもほぼ同様の患者数が存在すると推定される。小児 SLE においてループス腎炎はほぼ必発である。ループス腎炎を放置すると、腎病変が慢性化し、腎機能障害をきたす。わが国の小児 SLE の生命予後は、ステロイドが治療の中心であった 1980 年代初頭では、5 年生存率が約 50%であった。しかし、その後の免疫抑制療法の進歩により、現在では 5 年生存率は 95%まで改善している。2005 年の報告では、わが国の小児リウマチ専門 6 施設を 1995 年から 2004 年末までに受診した 79 名の小児患者の予後は、死亡 5 名（6.3%）、腎機能障害（3.8%）であり、いまなお重篤な経過を取る患児が存在していることを示している。また、ループス腎炎の 10-15%が末期腎不全となり、透析療法を必要とする。実際、2010 年のわが国の新規透析導入患者うちループス腎炎によるものは、286 名（全体の 0.8%）であった。

(2) 現在国内で承認されている小児ループス腎炎の治療薬について

前項に述べたように小児 SLE の 5 年生存率は過去 20 年で大きく改善された。生存率の改善の背景には、免疫抑制薬の進歩と治療への積極的な導入がある。重症とされる増殖型ループス腎炎 (INS/RPS 分類) の国際的な標準治療は、ステロイドパルス療法を含むステロイド薬とシクロホスファミド大量静注療法による「寛解導入療法」にひき続き、経口ステロイド薬と免疫抑制薬 (アザチオプリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス) 等で再燃を防止し長期寛解をめざす「維持療法」の二段構えの治療である。しかし、現在、わが国で小児ループス腎炎の治療薬として承認されているのは、アルキル化剤シクロホスファミド静注剤と代謝拮抗薬アザチオプリンだけである。代謝拮抗薬ミコフェノール酸モフェチルは、本邦では成人・小児ともにループス腎炎の治療薬として承認されていない。代謝拮抗薬ミゾリビンと抗カルシニューリン薬タクロリムスは、本邦では成人ループス腎炎の治療薬としては承認されているが、小児への適応はない。

(3) 現在国内で承認されている小児ループス腎炎治療薬の問題点について

現在本邦で承認されているシクロホスファミドは「寛解導入療法」の軸となる免疫抑制薬であるが、月経不順、無精子症などの性腺障害や悪性リンパ腫・膀胱がんなどの晩期の発がん性等の重篤な副作用があるため、一生に使用できる総投与量が限られている。小児 SLE・ループス腎炎は思春期以降の女子に好発するため性腺障害は重大な問題であり、シクロホスファミド大量静注療法による性腺障害の回避を目的に、治療回数や一回当たりの投与量を減らす等の方法が海外では検討されている。

アザチオプリンは、「維持療法」の国際的な標準治療薬の中で、唯一わが国で小児への適応が承認されている経口免疫抑制薬であるが、脱毛、白血球減少、膵炎、消化器症状などの副作用が日本人では欧米人に比較して多いため、治療からの脱落者も多い。アザチオプリンの長期使用にともなう悪性リンパ腫の危険も大きな問題である。加えて、これら 2 剤の開発は 1970 年代であり、最新の免疫抑制薬とは言い難い。

小児 SLE・ループス腎炎の生命予後は改善したもの、再燃することが多く、患者は生涯にわたりステロイド薬と免疫抑制薬の継続を余儀なくされる。よって、小児 SLE・ループス腎炎の治療薬には、再燃を予防し長期寛解を得ると同時に長期に使用可能な副作用の少ない免疫抑制薬が強く望まれる。しかしながら、現在の国内承認薬には安全性の面で問題があり、国内承認薬と同等かより有効性が高く、より副作用の少ない安全性の高い免疫抑制薬が利用可能となることが強く期待されている。さらに国内承認薬シクロホスファミド、アザチオプリンで十分な治療効果が得られない患者が少なからず存在し、また副作用により国内承認薬の使用ができない患者に対する治療薬の開発も強く期待され

	<p>ている。</p> <p>(4) 要望医薬品タクロリムス水和物について</p> <p>要望医薬品タクロリムス水和物は、リンパ球の転写因子 NFAT の脱リン酸化酵素であるカルシニューリンを阻害し、IL-2mRNA の核内移行を阻止し、IL-2 の産生を抑制し、リンパ球の活性化と増殖を阻害する。作用機序は、現在の国内承認薬であるアルキル化剤のシクロホスファミド、代謝拮抗薬のアザチオプリンと異なっている。</p> <p>要望医薬品タクロリムス水和物は、欧米では成人小児において「ループス腎炎」の効能・効果で承認されておらず、欧州ガイドラインにも「ループス腎炎」の治療薬として記載されていない。一方本邦では、難治性ループス腎炎成人患者 63 名を対象としたタクロリムスの多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験が報告されている（文献 1）。主要評価項目であるループス腎炎疾患活動性指数の変化量は、プラセボ群 2.3±38.2%上昇に対してタクロリムス群では 32.9±31.0%低下であり、プラセボ群に比較して有意なループス腎炎疾患活動性指数の改善（$p < 0.001$）を示した。また有害事象発現割合はタクロリムス群 92.9%、プラセボ群 80.0%（$p = 0.277$）で両群間に有意な差は認められなかった。重篤な有害事象はタクロリムス群で 4 名（急性心筋梗塞 2 名、感染性腸炎 1 名、蜂巣炎 1 名）認められた。この臨床試験結果により、要望医薬品タクロリムスは、本邦成人において「ループス腎炎（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）」の効能・効果で承認されている。</p> <p>国内承認薬シクロホスファミド、アザチオプリンで十分な治療効果が得られない患者、また副作用により国内承認薬の使用ができない患者が小児ループス腎炎患者においても存在し、こうした小児患者に対して要望医薬品タクロリムスが適応外使用されていることを勘案すると、小児ループス腎炎患者に対する要望医薬品タクロリムスの有効性は臨床試験において証明されていないものの、シクロホスファミド、アザチオプリンで治療困難な患者には、これら承認薬と作用機序の異なるタクロリムスが有用である可能性があり、小児へ適応拡大されることが望まれる。</p> <p>(5) 医療上の有用性の判断基準への該当性について</p> <p>以上より、要望医薬品タクロリムスは、シクロホスファミド、アザチオプリンで治療困難な小児ループス腎炎患者においては、医療上の有用性の判断基準「ア 既存の治療が国内にない（国内の小児への適応がない）」に該当しうると考える。国内成人で承認されているループス腎炎の適応を小児へ適応拡大されることが望まれる。</p>
備考	<p>< 要望した関連する薬剤の優先順位について ></p> <p>(1) 今回要望した 2 つのループス腎炎の治療薬について</p>

ミコフェノール酸モフェチルは、欧米においても成人・小児のループス腎炎の治療薬として承認されていないものの、成人・小児のループス腎炎に対する標準治療薬として使用されているが、本邦では、成人・小児ともにループス腎炎の効能・効果では承認されていない。

タクロリムス水和物は、国内で成人のループス腎炎（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）の治療薬として承認されているものの、小児への適応がない。

***今回要望した2つの小児ループス腎炎治療薬の概略**

販売名	一般名	製造販売企業	規格	用量	投与経路	投与頻度	適応病型
セルセプト	ミコフェノール酸モフェチル	中外製薬	カプセル	26-35 mg/kg, 1200 mg/m ² 最大 2 g/日	経口	2回 /日	ループス腎炎
プログラフ	タクロリムス水和物	アステラス製薬	カプセル	0.05-0.1mg/kg 最大 3mg/日	経口	1回 /日	ループス腎炎

***今回要望した2つの小児ループス腎炎治療薬のヨーロッパリウマチ学会のガイドライン上の位置づけ**

	一般名	寛解導入療法	寛解維持療法
わが国で既承認	アザチオプリン	○	◎
	シクロホスファミド	◎	
今回要望した医薬品(優先順位の順に記載)	ミコフェノール酸モフェチル	○	◎
	タクロリムス	記載なし	記載なし

●優先順位 1 位：要望医薬品ミコフェノール酸モフェチル(本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品)

本邦でループス腎炎治療薬として承認されているシクロホスファミドは、2008年のヨーロッパリウマチ学会ガイドライン（文献2；Ann Rheum Dis 2008; 67:195-205.）において推奨されているが、性腺障害は、シクロホスファミドの投与量および投与期間に依存し、治療上の問題であると記載されている。一方、ミコフェノール酸モフェチルは、寛解導入治療薬としてシクロホスファミドと同等の効果がありかつシクロホスファミドより副作用が少ない薬剤として推奨されている。さらにアザチオプリンが使用できない患者や再燃した患者への維持療法薬として推奨されている。

本邦では、本医薬品と同じ作用機序をもつアザチオプリンやミゾリビン（小児

	<p>への適応なし) が小児ループス腎炎に使用されているが、治療効果が十分でない場合や副作用が問題となる場合が少なくなく、こうした患者には本医薬品が適応外使用されているのが現状である。欧米で成人及び小児ループス腎炎の標準治療薬として使用されている本医薬品は、本邦の小児ループス腎炎の治療薬としての開発が臨床現場で切望されており、本医薬品を優先順位 1 位とした。</p> <p>●優先順位 2 位：要望医薬品タクロリムス水和物（本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品）</p> <p>要望医薬品タクロリムス水和物は、欧米では成人・小児においてループス腎炎の効能効果で承認されておらず、また欧米のガイドラインにも掲載されていない。一方、本邦では、タクロリムス水和物は、成人のループス腎炎（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）の治療薬として承認されているものの、小児への適応はない。タクロリムス水和物は、小児ループス腎炎治療薬の主流となる医薬品ではないが、アルキル化剤のシクロホスファミド、代謝拮抗薬のアザチオプリン、ミゾリビン（小児適応なし）、ミコフェノール酸モフェチル（小児適応なし）と作用機序が異なっており、これらの医薬品で十分な治療効果が得られない患者に有用である可能性がある。実際にこうした患者には本医薬品が適応外使用されている現状があり、適正で安全な使用のためにも小児に適応拡大されることが望まれる。以上より要望医薬品タクロリムス水和物を優先順位2位とした。</p>
--	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>（該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
独国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
備考			
独国	ガイドライン名		
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）		
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）		

		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
備考			

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 米国の国立医学図書館 NLM (National Library of Medicine)が提供する MEDLINE を用い検索した (2011年8月30日現在)。

検索式: lupus nephritis, tacrolimusとし59件が該当した。小児ループス腎炎患者を対象とした臨床試験の報告はなく、成人ループス腎炎患者を対象とした無作為化比較試験2件を抽出した。

2) 日本の JMEDPuls を用い検索した (2011年8月31日現在)。

検索式=タクロリムス+小児+ループス腎炎とし 14件該当したが、文献タイトル等から無作為化比較試験は確認できなかった。症例報告は1報であった。

<海外における臨床試験等>

(1) 小児ループス腎炎患者を対象とした無作為化比較試験等の公表論文報告なし

(2) 小児全身性エリテマトーデス患者を対象としたケースシリーズ報告

1) 重症小児全身性エリテマトーデス患者6例を対象としたケースシリーズ報告 (文献3)

治療はタクロリムス/ヒドロキシクロロキン/プレドニゾンにアザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル又はシクロホスファミドを加えた。治療期間は6-18ヶ月で、タクロリムスの用量は0.085-0.19 mg/kg/日であった。活動型ループス腎炎4名には著効し、副作用もなかった。非活動型 SLE 患者2名に対するタクロリムスの治療効果は無く、高血圧/頭痛、耐糖能異常にて投与中止となった。これらの副作用はプレドニゾン併用時に著明となり、タクロリムス減量で改善した。以上の事から、タクロリムスは小児活動型ループス腎炎群には有用性が期待できる。

(3) 成人ループス腎炎患者を対象とした無作為化比較試験等の公表論文

1) 成人活動性ループス腎炎を対象としたタクロリムスのシクロホスファミド静注対照非盲検無作為化比較試験 (文献4)

方法: 観察期間を6カ月とし、タクロリムス+プレドニゾン投与群 (TAC 群) 42名 (男性5名、女性37名、平均32.0±10.8歳)、シクロホスファミド静注+プレドニゾン投与群 (IVC 群) 39名に割り付けた。用法・用量は、タクロリムスは開始用量0.05 mg/kg/日1日2回で、以後血中トラフ濃度を5~10 ng/Lに設定した。シクロホスファミドは体表面積あたり750 mg/m²で開始し、その後500~1000 mg/m²を4週間ごと計6回行った。主要評価項目は6カ月後の完全寛解とし、副次評価項目は治療に対する反応 (完全/部分寛解) と臨床検査値の変化および副作用とした。

結果: 6カ月後、TAC 群の22名、IVC 群の15名が完全寛解を達成した。TAC 群の16名、IVC 群の17名が部分寛解を達成した。完全寛解および完全/部分寛解の累積

確率はいずれも群間で有意差は無く、TAC 群では試験を中止した 3 名を除いた対象のうち 1 名のみ完全/部分寛解を達成できなかった。TAC 群において、3 名（不眠症、感染、情動障害）、IVC 群の 4 名が副作用のため試験を中止した。ベースライン時の平均尿中タンパク排泄量において、TAC 群（ 0.47 ± 0.35 g/24 時間）は、IVC 群（ 0.34 ± 0.33 g/24 時間）に比べ高値傾向にあった。1 カ月後の平均尿中タンパク排泄量において、TAC 群は IVC 群に比べ、ベースライン値で調整後も有意に低値であった [0.01 g/24 時間 vs 0.23 g/24 時間（対数変換値）]。1 カ月後の平均血清アルブミン値において、TAC 群は IVC 群に比べ、有意に高値となった [0.54 g/dL vs 0.50 g/dL（対数変換値）]。TAC 群の完全/部分寛解を達成した患者の平均血中トラフ濃度と平均用量は 6.0 ± 2.3 ng/mL および 0.07 ± 0.02 mg/kg/日であった。完全寛解までの期間の中央値は 84 日（49～140 日）であった。白血球減少、消化器症状の発現は、TAC 群の方が IVC 群より有意に少なかった。以上の結果より、ループス腎炎の導入期におけるタクロリムスの治療は従来の治療法と同等の効果があり、安全性も高いことが示された。

<日本における臨床試験等>

（1）小児ループス腎炎患者を対象とした無作為化比較試験等の公表論文報告なし。

（2）小児ループス腎炎患者を対象としたケースシリーズ報告（文献 5）

1) 小児期発症ループス腎炎患者 11 名を対象としたケースシリーズ報告

対象は小児期発症ループス腎炎患者 11 名（男 3 名、女 8 名、中央値 18 歳、9～25 歳）で、再燃時にタクロリムス投与を行った。タクロリムスの用量・用法は 3 mg/日、 $0.04 \sim 0.075$ mg/kg、1 日 1 回とした。全例にプレドニゾロンを併用した。平均投与期間は 18 ヶ月（6～24 ヶ月）であった。1 ヶ月後の欧州統一ループス活性測定（ECLAM）指数は、全例で有意に低下した（ $p=0.0093$ ）。3 ヶ月後に血清補体価は改善し、抗 dsDNA 抗体が有意に低下した（ $p=0.0284$ ）。6 ヶ月後に尿中蛋白/クレアチニン比および血清 C3 は改善傾向となり、血清クレアチニンは不変であった。これらの効果は試験終了まで継続した。完全寛解は 8 名（73%）、部分寛解は 2 名であり不変は 1 名であった。

有害事象は、急性気管支炎 1 名、帯状疱疹 1 名を認めたが、いずれも加療およびタクロリムスの一過性中止により回復した。またタクロリムス再開後には症状を認めなかった。その他の重篤な有害事象は認めなかった。以上より低用量のタクロリムス 1 日 1 回投与は、小児発症ループス腎炎患者に対して安全で有効な治療方法であることが示唆された。

2) 小児ループス腎炎患者を対象とした症例報告 (文献 6~8)

症例	年齢 (歳)	性別	疾患名	用法用量	血中濃度	有効性に関する情報	文献
1	5	男	SLE ループス腎炎	-	-	再燃時の陰性化再燃の予防	[6]
2	14	女	ループス腎炎	-	-	MMF との併用により、腎炎の寛解	[7]
3	11	女	SLE ループス腎炎	-	-	腎組織の改善	[8]
4	14	男	SLE ループス腎炎	-	-	蛋白尿の減少	[8]

(3) 成人ループス腎炎患者を対象とした無作為化比較試験等の公表論文

1) 成人難治性ループス腎炎患者 63 名を対象としたタクロリムスのプラセボ対照多施設共同無作為化二重盲検比較試験 (文献 1)

対象: 以下の①~④の条件をすべて満たす難治性ループス腎炎患者 63 例

- ①10 mg/日以上ステロイド剤でもコントロールできない患者。
- ②持続性腎炎臨床所見を有する患者。
- ③免疫学的活動性を有する患者。
- ④主要評価に用いる 5 項目の合計スコアが 3 以上である患者。
- ⑤16 歳以上 65 歳未満の患者。

方法: 成人難治性ループス腎炎患者 63 名をタクロリムス群 28 名、プラセボ群 35 名に割り付け、タクロリムス 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に 28 週間経口投与した。主要評価項目は、ループス腎炎疾患活動性指数 (LNDAI: 尿中タンパク排泄、尿中赤血球、血清クレアチニン、抗二本鎖 DNA 抗体、血清補体 C3) とした。

結果: LNDAI がタクロリムス群では $32.9 \pm 31.0\%$ 低下、プラセボ群では $2.3 \pm 38.2\%$ 上昇し (両群の比較 $p < 0.001$)、尿中タンパク排泄がタクロリムス群で有意に低下、C3 レベルは有意に上昇した。タクロリムスの平均血中濃度 (12 時間後値) は $4.35 \pm 1.53 \text{ ng/mL}$ であった。治療関連の有害事象の発現率は、タクロリムス群 92.9%、プラセボ群 80.0% ($p=0.277$) であった。タクロリムス群で認められた重篤な有害事象は 4 件 (急性心筋梗塞 2 件、感染性腸炎 1 件、蜂巣炎 1 件) であった。この結果から、タクロリムスがループス腎炎治療の 1 つの選択肢として考えるべきことが示唆された。

2) 通常量のステロイドによる治療では効果不十分、あるいは副作用等によりステロイドによる治療が困難で、腎炎の臨床所見が寛解に至らない成人ループス腎炎患者 21 名を対象としたタクロリムス単群の第 II 相臨床試験 (文献 9)

対象：通常量のステロイドによる治療では効果不十分、あるいは副作用等によりステロイド治療が困難で、腎炎の臨床所見が寛解に至らないループス腎炎患者 21 名
 方法：本試験は国内である。非ランダム化前方視的試験。主要評価期間は 28 週間。関節リウマチへの用法・用量に準じて、1 回 3 mg、1 日 1 回夕食後の経口投与で開始することにしたが、投与開始後 12 週時点で安全性に問題がなく、効果不十分の場合は 5 mg/日を上限として、1 mg/日刻みで増量可能とした。

結果：有効性解析対象であった 16 名では、1 日尿蛋白量の減少傾向を認めるとともに、免疫学的活動性 [抗 dsDNA 抗体、抗 ssDNA 抗体、補体 (C3、C4、CH50)] では有意な増減を認め、全般改善度では中等度改善以上の改善率が 62.5% (10/16 名) であった。また、進行性病変を形成する本疾患で、悪化 (軽度以上の悪化) の症例はなく、全例が不変～著明改善と判定された。

本剤との因果関係が否定されなかった重篤な副作用として耐糖能障害、下痢、胸痛がそれぞれ 1 名にみられたが、本剤の中止・休薬及びその他の適切な処置により消失 (回復) した。その他の症例では治験の継続に影響するような副作用を認めなかった。

<薬物動態試験等の公表論文> ((文献 10～15))

本医薬品の添付文書の薬物動態の項に、1.血中濃度の推移 (リウマチ患者) 2.吸収 (海外データ) 3. 分布 (ラット) 4.乳汁中移行 (海外データ) 5. 代謝 (海外データ) 6.排泄 (海外データ) についてのデータの記載がある。

1. 社内報告書 (文献 10)
2. Dressler, D. et al : Clin. Pharmacol. Ther. 59 (2) : 151,1996 (文献 11)
3. Iwasaki, K. et al : 薬物動態 13 (3) : 259,1998 (文献 12)
4. Jain, A. et al : Transplantation 64 (4) : 559, 1997 (文献 13)
5. Christians, U. et al : Transplant. Proc. 23 (6) : 2741,1991 (文献 14)
6. Venkataramanan, R. et al : Transplant. Proc. 23 (6) : 2736,1991(文献 15)

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

YH LEE らが、生検で確認したループス腎炎に対する導入または維持療法としてのタクロリムスの有効性と安全性を検討し、2010 年までに公表された臨床試験について、システマティックレビューを行っている (文献 16)。

MEDLINE および Cochrane Controlled Trials Register で検索した、計 7 試験を解析対象とした。ランダム化比較試験 (RCT) および症例対照研究は各 1 報、オープンラベル試験は 5 報であり、症例数はタクロリムス 115 例、総症例数 169 例であった。タクロリムスの用量は、0.04～0.2 mg/kg/day または 2～3 mg/day であり、観察期間は 6～24 カ月であった。

解析結果は、二重盲検プラセボ対照 RCT では、ループス腎炎の疾患活動性指数 (LNDAI) はタクロリムス群 (28 例) で 32.9±31.0%低下、プラセボ群 (35 例) で

2.3±38.2%上昇、治療関連有害事象の発現率は両群間に有意差なかった。

膜性ループス腎炎を対象とした症例対照研究では、タクロリムス群（18例）および標準治療のシクロホスファミドまたはアザチオプリン経口投与群（19例）の完全寛解（CR）率は各38.9%および36.8%、部分寛解（PR）率は各44.4%および57.9%と、いずれも両群間に有意差がなかった。タンパク尿消失までの期間はタクロリムス群が有意に短く（ $p=0.032$ ）、タクロリムス群に重篤な副作用はなかった。

オープンラベル試験5報（69例）のメタアナリシスでは、タクロリムス投与により尿中タンパク/クレアチニン比 [標準化平均差（SMD）1.143、95%CI 0.407～1.879、 $p=0.002$]、血清C3値（SMD -0.583、95%CI -0.928～-0.238、 $p=0.001$ ）、抗dsDNA抗体価（SMD 0.362、95%CI -0.000～0.725、 $p=0.050$ ）が改善したが、血清クレアチニン値（SMD -0.371、95%CI -0.790～0.047、 $p=0.082$ ）は有意な変化はなかった。

7試験におけるタクロリムスの副作用は感染、肝酵素上昇、消化不良、振戦、血管浮腫、血糖値上昇、疲労、高血圧、クレアチニン上昇、ヘモグロビン低下、急性気管支炎、脱毛であった。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

小児ループス腎炎に対する記載は無い

＜日本における教科書等＞

小児ループス腎炎に対する記載は無い

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

小児ループス腎炎に対する記載は無い

＜日本におけるガイドライン等＞

小児ループス腎炎に対する記載は無い

（5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) なし

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

➤ 本邦成人で既に承認されている本医薬品の効能・効果が「ループス腎炎」となっ

ていること

- わが国や諸外国で実施された臨床試験の対象が、小児を含む成人主体のループス腎炎であること。
- ループス腎炎の診断基準は国内外、成人小児間で差がなく、本邦の医療現場で「小児ループス腎炎」と診断していること。

<要望用法・用量について>

- 1) 現時点では、アメリカ小児科学会により推奨されている小児ネフローゼ症候群の用法・用量 0.05-0.1 mg/kg/日、1日2回経口投与を要望する。最大用量は、本邦成人における承認用量 3mg とした。本邦における最終的な本剤の用法・用量については、実施される日本人小児ループス腎炎患者対象の臨床試験成績、使用実態調査等を踏まえて決定することが適切であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

- 1) タクロリムス水和物は、本邦では成人ループス腎炎（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）の治療薬として承認されているものの、小児への適応はない。タクロリムス水和物は、小児ループス腎炎治療薬の主流となる医薬品ではないが、アルキル化剤のシクロホスファミド、代謝拮抗薬のアザチオプリン、ミゾリビン（小児適応なし）、ミコフェノール酸モフェチル（小児適応なし）と作用機序が異なっており、これらの医薬品で十分な治療効果が得られない患者に有用である可能性がある。実際にこうした患者には本医薬品が適応外使用されている現状があり、適正で安全な使用のためにも小児に適応拡大されることが望まれる。本邦における本剤の臨床的位置づけについては、実施される日本人小児ループス腎炎患者対象の臨床試験成績、使用実態調査等を踏まえて決定することが適切であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 小児 SLE の診療経験の豊富な、小児腎臓病学会と小児リウマチ学会の関連施設で使用実態調査と臨床試験を実施する。本剤はわが国で既に小児 SLE に対して適応外使用されているため、まずは効果、安全性に関する実態調査を行う。本症の小児患者は全国で 500 人程度と推定されるため、年間の新規発生患者数は決して多くない。そのため、対象薬剤を設定したランダム化比較試験は小児では困難であり、たとえ実施しても症例数の集積に相当の時間がかかることは想像に難くない。さらに本薬剤はすでに小児ループス腎炎患者で使用されている実績もある。したがって、再発患者や新規発生患者に対して免疫抑制薬を変更して寛解維持期間と安全性を同一患者の過去のデータと比較するシングルアームの試験、もしくは少数例での有効性と安全性のランダム化比較試験が考慮される。

5. 備考

<その他>
特になし

6. 参考文献一覧

1. Miyasaka N, et al. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: A placebo-controlled double-blind multicenter study. *Modern Rheumatology* 2009;19,606-615.
2. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67,195-205.
3. Li S C, et al. Treatment of pediatric patients with severe systemic lupus erythematosus with tacrolimus. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 48, Suppl S508 1287.
4. Chen W, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011;57,235-244
5. Tanaka H. Management of young patients with lupus nephritis using tacrolimus administered as a single daily dose. *Clinical Nephrology* 2009; 72, 430-436.
6. 染谷朋之介. タクロリムスが有効であった SLE・ループス腎炎の 1 男児例. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2009; 22,Suppl,127.
7. 信原由実子. シクロフォスファミドパルス後 1 週間で急激な肺水腫を起こしたループス腎炎の一例. *日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集* 2011; 55/20,633.
8. 岩田直美. 他剤無効の小児期発症全身性エリテマトーデスに対するタクロリムスの治療経験. *日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集* 2010;54/19,729.
9. プログラフカプセル ループス腎炎 第II相試験 (28 週) .社内報告書.
10. アステラス社内報告書.
11. Dressler D, et al : *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996;59,151
12. Iwasaki K, et al : *薬物動態* 1998; 13,59
13. Jain A, et al : *Transplantation* 1997;64,559
14. Christians U, et al : *Transplant. Proc.* 1991;23,2741
15. Venkataramanan R. et al : *Transplant. Proc.* 1991;23,2736
16. Lee Y, et al. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: A systematic review of clinical trials. *Lupus* 2011; 20,636-640.