

(別添様式)

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 type="checkbox"/> 学会 (学会名; _____) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; 腎炎・ネフローゼの会 _____) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; _____) | |
| 優先順位 | 2位 (全3薬剤要望中) | |
| 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 | プログラフ顆粒/同カプセル |
| | 会社名 | アステラス製薬 |
| | 国内関連学会 | 日本小児腎臓病学会 |
| | 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 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・効果について記載する。) | 小児期発症ネフローゼ症候群 (頻回再発型) |
| | 用法・用量 (要望する用法・用量について記載) | 上記ネフローゼ症候群に対し、タクロリムスとして0.05-0.1mg/kg/日を1日2回使用する。 |
| | 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) |
| 「医療上の必要性に係る基 | 1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) | |

| | |
|--|--|
| <p>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す。）</p> | <p>私たちの子どもが患っているネフローゼ症候群は、毎年 1300 人の子供達が新たに発症している決して稀ではない腎臓病です。この病気は、その原因に免疫が関与している病気ですので、ステロイドが治療の中心となります。ほとんど患児では、ステロイドでタンパク尿が消えますが、その後 7 割の患児が再発を経験します。再発のたびに、治療として大量のステロイドが投与されます。長期かつ大量のステロイドの使用により、低身長、肥満、感染症、高血圧、白内障、緑内障、胃や十二指腸の潰瘍、骨粗鬆症、うつや躁などの精神不安定、多毛、にきびなどの副作用が問題になります。なかでも、ステロイドの中止が困難なステロイド依存性、年に 4 回以上再発する頻回再発型、さらにステロイドが効かないステロイド抵抗性などの難治性の病型では、ステロイドの副作用に加え、免疫抑制薬の副作用、疾患による日常活動の制限などにより、子供らしい生活が障害されます。</p> <p>ステロイド抵抗性の患者はタンパク尿が消えない状態が持続すると、10 年程度で腎不全になり透析や腎移植を必要とします。また、ステロイド抵抗性を離脱しても、多くの患児はステロイドが効くものの再発を繰り返す経過をとることが多いとされています。</p> <p>さらに、ネフローゼ症候群の患児の全体の約 30%弱では、病気が成人にまで持ち越すとされています。このように、ネフローゼ症候群は、長期にわたり患児の日常生活に著しい影響を及ぼす疾患です。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>頻回再発型やステロイド依存性ネフローゼ、ステロイド抵抗性の場合、再発を減らし、ステロイドの副作用を減らすために免疫抑制剤が使われています。日本の現状では、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリピン（実際の適応は成人のみ）が承認されています。しかし、それぞれの免疫抑制薬には、固有の問題点があります。</p> <p>シクロスポリンは、これらの難治性ネフローゼ症候群の患児にもっとも多く使用され、もっとも効果的な薬剤です。しかし、重大な副作用として腎毒性があります。長期に使用している患児では、腎毒性が出現すると、使用を中止せざる得なくなる事も少なくありません。さらに、患児とりわけ思春期の患児にとって深刻な問題である多毛という副作用があります。多毛はひどい場合は、四肢、体幹、顔面など全身におよびます。内臓への副作用と異なり、外見上の問題ではありますが、いじめ、不登校、怠薬などの問題のもと</p> |
|--|--|

| | |
|----|--|
| | <p>になります。中でも怠薬は深刻な問題で、最終的にはネフローゼの治療継続をも困難にしていく可能性があります。シクロスポリンは再発防止効果が高い優れた薬剤ですが、世界的にも多毛は問題と捉えられており、海外とくに北米では、シクロスポリンに代わり以下に述べる、タクロリムスが好んで選択されることが多くなっているようです。</p> <p>タクロリムスは臓器移植後の拒絶反応の抑制を目的とした適応で、日本を含め世界的に承認されている免疫抑制剤です。米国でも小児ネフローゼ症候群に適応はないのですが、広く使用されています。米国小児科学会のネフローゼ症候群の治療ガイドラインでは、ステロイド依存性ネフローゼ症候群に使用する免疫抑制薬の第1選択薬剤としてシクロスポリンやミコフェノール酸モフェチルと並んで推奨されています。タクロリムスは、シクロスポリンと同様の作用で免疫を抑制する薬ですが、シクロスポリンと異なり、多毛の副作用がありません。そのため、米国ではシクロスポリンによりタクロリムスの方が、好まれて使用されています。さらに、腎毒性や歯肉腫脹等の副作用もシクロスポリンより少なかったという報告もあるようです。有効性については、シクロスポリンと同程度かそれ以上と考えられています。このようにタクロリムスは、北米を中心に使用され、難治性ネフローゼ症候群に対して、有効性や安全性が優れていますが、いまだに日本では適応外として使用されています。</p> <p>ネフローゼ症候群の患児では、病気そのものや治療薬の副作用による身体的、精神的負担が子供らしい生活を妨げます、さらに、その後の社会性の獲得にも影響を与えます。副作用が少なく有効性の高い薬剤を、私たちは切望しています。日本でも、タクロリムスが頻回再発型ネフローゼ症候群の患児に使用できるようになり、シクロスポリンの多毛に伴う患児の精神的負担とそれに伴う様々な弊害が解決されることを願っております。子どもたちの将来を守る親として、健常のお子さんたちと同様に、子どもらしい生活を送らせてあげられるよう、お願いする次第です。ご高配のほど、宜しく申し上げます。</p> |
| 備考 | <p>※本要望書の作成にあたり、成育医療研究センター腎臓リウマチ科 医長の伊藤秀一先生にご協力いただきました。</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 (該当国にチェックし、該当国の承認内)</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>米国</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) 販売名 (企業名)</p> |

| | | | |
|-------------------|---|--|---|
| 容を記載する。) | | 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 | |
| | 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。) | <input checked="" 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 | Management of Childhood Onset Nephrotic syndrome |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | 頻回再発型ネフローゼ症候群 ステロイド依存性ネフローゼ症候群 ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | 0.05-0.1mg/kg 分2投与 |
| | | 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

| |
|--|
| |
|--|

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

| |
|--|
| |
|--|

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

| |
|--|
| |
|--|

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

| |
|--|
| |
|--|

(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

| |
|--|
| |
|--|

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

| |
|----|
| 1) |
|----|

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

| |
|----|
| 1) |
| 2) |

5. 備考

| |
|--|
| |
|--|

6. 参考文献一覧

| |
|--|
| |
|--|