

(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 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 2 位 (全 8 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 0.2 mg、1mg、カプセル 0.5 mg、1 mg
	会社名	アステラス製薬
	国内関連学会	なし (選定理由)
	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)	0.05-0.1 mg/kg/日 分 2 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	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	

<p>要性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。）</p>	<p><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） 小児ネフローゼ症候群は、2~6歳の乳幼児期に好発する。第一選択薬であるステロイド薬の反応性によって病型が定義される。約90%を占めるステロイド感受性ネフローゼ症候群は、ステロイド薬により寛解するが、治療中止後2年間で患児の約70%が再発をおこし、約40~50%が年間あたり4回以上の再発を繰り返す「頻回再発型」やステロイド薬の減量や中止に伴い再発する「ステロイド依存性」に移行する。「頻回再発型・ステロイド依存性」は、再発を繰り返すため、ステロイド薬に加え免疫抑制剤治療を行う。 残りの約10%はステロイド薬により寛解しない「ステロイド抵抗性」で、免疫抑制剤治療に反応しないと末期腎不全となる可能性が高い。 小児患者は、通院や入院治療を要し休校等が増え、ステロイド薬や免疫抑制剤による副作用の出現など、日常生活に大きな影響を受ける。小児ネフローゼ症候群は、全体の約20~30%が成人期まで持ち越すことが知られており、小児期発症ネフローゼ症候群の患者は長期にわたり日常生活に影響を受け続ける。これらの事柄より、本疾患は、ウの「その他の日常に著しい影響を及ぼす疾患」に適応するものと考えた。</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 checked="" 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） （1）小児ネフローゼ症候群の病型、頻度、予後について わが国では、1年間に約1000~1300人が新規発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、発症頻度は1年間に小児10万人に5人である。小児ネフローゼ症候群の多くは光学顕微鏡所見でほとんど変化がない微小変化型に分類され、その原因はいまだに不明である。 小児ネフローゼ症候群の第1選択薬は経口副腎皮質ステロイド薬（ステロイド薬）で、ステロイド薬の反応性によって病型が定義される。小児ネフローゼ症候群の約90%は、ステロイド薬により速やかに寛解するステロイド感受性ネフローゼ症候群である。ステロイド感受性ネフローゼ症候群のうち約40~50%が比較的短期間に再発を繰り返す「頻回再発型」やステロイド薬の減量や中止に伴い再発する「ステロイド依存性」に移行する。ステロイド依存性」は、「頻回再発型」のなかでより疾患活動性が高いものである。「頻回再発型・ステロイド依存性」は再発を繰り返し、成人期までに持ち越すことが知られている。</p>
---	--

残りの約 10%はステロイド薬により寛解しない「ステロイド抵抗性」で、免疫抑制剤治療に反応しないと末期腎不全となる可能性が高い。

(2) 現在国内で承認されている小児頻回再発型(ステロイド依存性含む)ネフローゼ症候群免疫抑制剤療法の治療薬について

再発するたび大量のステロイド薬が投与され、成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全などステロイド薬による副作用が問題となる。よって、長期間の寛解とステロイド薬からの離脱と減量を目的として免疫抑制剤治療が行われる。

2005年日本小児腎臓病学会薬物治療ガイドライン(文献1)では、免疫抑制剤治療として、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビンが推奨されているが、国内で小児ネフローゼ症候群の治療薬として承認されている薬剤は、シクロスポリンとシクロホスファミドであり、ミゾリビンは適応外使用されている。シクロスポリンは、再発抑制効果、ステロイド薬からの離脱効果が高く、国内では第一選択薬として使用されることが多い。シクロホスファミドとミゾリビンは、効果や副作用を考慮し選択されている。

(3) 国内小児頻回再発型(ステロイド依存性含む)ネフローゼ症候群免疫抑制剤療法の治療薬の問題点

現在国内で承認されているシクロスポリンは、再発抑制効果、ステロイド薬からの離脱効果が高いものの、大半の患者はシクロスポリンの中止にともない、再度頻回再発型に戻ってしまうことが問題である。実際、国内の臨床試験において、シクロスポリン投与開始後2年間で再発は約40~50%の患者に、頻回再発化は約10~20%の患者に認められている(文献2)。さらに、シクロスポリンに反応しない患者が約20%存在することに加え、効果を認める約1/3から1/4患者に次第に薬効が減弱する事態(タキフィラキシー)が認められること、シクロスポリンは慢性腎障害や神経毒性(白質脳症)などの重篤な副作用が問題点としてあげられる。シクロスポリン中等量を2年間以上投与すると慢性腎障害の頻度が増加することから長期投与は困難である。とりわけ、成人期まで持ち越す患者では、長期の治療期間を必要とするが、途中で中断を余儀なくされる事態も少なくない。シクロスポリンはその他に、高血圧、感染症、多毛、歯肉肥厚という副作用を有する。多毛は重篤な副作用ではないがほぼ必発で、体幹、上肢、下肢、顔面に太い体毛が密生し、小児患者(特に思春期の患者)では、いじめ、劣等感、怠薬などの問題につながることもある。

現在国内で承認されているシクロホスファミドは、海外臨床試験より頻回再発型に対する有効性が示されているが、頻回再発型のなかでより重症度の高いステロイド依存性には無効とされている。さらにシクロホスファミドは累積投与量が300 mg/kgを超えると、無精子症などの性腺障害や晩期の悪性リンパ腫や膀胱がんの頻度が増加するため、長期投与や再投与は困難とされている。

ミゾリビン（国内で適応なし）は、国内小児患者を対象としたプラセボ対照無作為化試験において 10 歳以下での再発抑制効果と高い安全性が示されたが、全年齢では再発抑制効果は認められず、有効性が高いとは言えない。

このように、国内小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群において、既存の免疫抑制薬の効果と安全性には問題があり、より有効性と安全性の高い免疫抑制薬の開発が強く期待されている。

（４） 要望医薬品タクロリムス水和物について

要望医薬品タクロリムス水和物はカルシニューリン阻害薬で、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、現在国内で承認されているカルシニューリン阻害薬シクロスポリンと同じであるが、シクロスポリンと比較して多毛、歯肉肥厚といった副作用が少ないことが知られている。もうひとつの国内承認薬シクロホスファミド、ミゾリビン（国内で小児適応なし）とは作用機序が異なっている。

タクロリムス水和物は、欧米においてもネフローゼ症候群の治療薬として承認されていないものの、米国小児科学会ガイドライン（文献 3）において、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルと同じく、ステロイド依存性の免疫抑制薬治療の第一選択薬のひとつとして記載されており、米国では、副作用の面から、タクロリムスが選択されることが多い。タクロリムス水和物は、米国において標準的治療に位置づけられていると考えられる。

以上より、タクロリムス水和物は、海外においてその効果が認められており、国内承認薬シクロスポリンやシクロホスファミドと比較して副作用が少ないことが期待される薬剤であると考えられ、国内小児ネフローゼ症候群患者においても有用である可能性が高い。

そのため、2010年10月より、小児腎臓病臨床研究グループ（グループ代表者と歌山県立医大小児科吉川徳茂）は、小児頻回再発型ネフローゼ症候群を対象としたタクロリムスのシクロスポリン対照多施設共同非盲検ランダム化比較試験（平成22年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

「小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究（H22-臨研推-一般-005）」

（主任研究者と歌山県立医大小児科吉川徳茂）を開始している。

タクロリムス水和物は、米国においては標準的療法の一つであり、わが国でも適応承認される事が切望される薬剤である。

（５） 医療上の有用性の判断基準への該当性について

以上より、要望医薬品タクロリムス水和物は医療上の有用性の判断基準「ウ欧米等において標準的療法に位置付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」に該当すると考

	える。																																
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つの小児期発症ネフローゼ症候群の治療薬について欧米において、小児ネフローゼ症候群治療薬として承認されていないものの、米国小児科学会治療ガイドラインに掲載され、すでに北米では広く使用されている治療薬で、本邦で適応がない治療薬が2種類存在する。</p> <p>*今回要望した2つの小児ネフローゼ症候群治療薬の概略</p>																																
	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	中製製薬	カプセル	26-35mg/kg 600-1,200mg/m ² /日 最大2g/日	経口	1日2回	頻回再発型																									
	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/ 日 服用前濃度 3-7µg/dl	経口	1日2回	ステロイド依存性 ステロイド抵抗性																									
	<p>今回要望した2つの小児期発症ネフローゼ症候群の治療薬の米国小児科学会のガイドライン上の位置づけ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">一般名</th> <th colspan="3">適応病名</th> </tr> <tr> <th>頻回再発型</th> <th>ステロイド依存性</th> <th>ステロイド抵抗性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">わが国で既承認</td> <td>シクロスポリン</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>シクロホスファミド</td> <td>○</td> <td>記載なし</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">今回要望した医薬品(優先順位の高い順に記載)</td> <td>ミコフェノール酸モフェチル (本邦では別効能で承認されている)</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>タクロリムス (本邦では別効能で承認されている)</td> <td>記載なし</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table>								一般名	適応病名			頻回再発型	ステロイド依存性	ステロイド抵抗性	わが国で既承認	シクロスポリン	○	○	○	シクロホスファミド	○	記載なし	○	今回要望した医薬品(優先順位の高い順に記載)	ミコフェノール酸モフェチル (本邦では別効能で承認されている)	○	○	○	タクロリムス (本邦では別効能で承認されている)	記載なし	○	○
	一般名	適応病名																															
		頻回再発型	ステロイド依存性	ステロイド抵抗性																													
わが国で既承認	シクロスポリン	○	○	○																													
	シクロホスファミド	○	記載なし	○																													
今回要望した医薬品(優先順位の高い順に記載)	ミコフェノール酸モフェチル (本邦では別効能で承認されている)	○	○	○																													
	タクロリムス (本邦では別効能で承認されている)	記載なし	○	○																													

(2) 今回要望した2つの小児期発症ネフローゼ症候群の優先順位について今回の当学会からの要望については、当学会評議員全員に事前アンケートを実施した結果であり、わが国の小児腎臓病の患児の診療において最も望まれている薬剤がその順位に反映されている。

● 優先順位1位：ミコフェノール酸モフェチル

(本要望に記載されていない他の関連する要望医薬品)

現在国内で承認され、本邦では頻回再発型とステロイド依存性の第一選択薬であるシクロスポリンは、米國小児科学会ガイドラインにおいて、頻回再発型とステロイド依存性の免疫抑制薬治療の第一選択薬のひとつとして位置づけられている。

一方、ミコフェノール酸モフェチルは、欧米でも本疾患の治療薬としては承認されていないが、米國小児科学会ガイドライン（文献3）において、小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬治療の治療薬として位置づけられており、米国・カナダでは広く使用されている。

本邦の小児ネフローゼ症候群患者のなかにシクロスポリン不応患者が約20%存在することに加え、シクロスポリンには、タキフィラキシー（次第に薬効が減弱する事態）が認められること、慢性腎障害や神経毒性（白質脳症）などの重篤な副作用が認められるという問題点があり、より有効性と安全性の高い治療薬の開発が強く期待されている。ミコフェノール酸モフェチルは代謝拮抗薬であり、作用機序は現在国内で承認されているシクロスポリンとは異なることから、既承認薬で治療困難な患者にも有用である可能性がある。小児腎臓病学会評議員を対象とした事前アンケートにおいてもミコフェノール酸モフェチルが強く要望されている。しかしながら本邦では、ミコフェノール酸モフェチルはネフローゼ症候群の効能・効果が承認されていない状況であり、本邦での開発の必要性が高いものとする。

以上より、今回要望した2つの小児期発症ネフローゼ症候群治療薬の中で、ミコフェノール酸モフェチルを優先順位1位とした。

● 優先順位2位：要望医薬品タクロリムス水和物

(本要望書記載の要望医薬品)

タクロリムス水和物は、本邦においてネフローゼ症候群の治療薬として承認されていない。タクロリムス水和物は、欧米においてもネフローゼ症候群の治療薬として承認されていないものの、米國小児科学会ガイドライン（文献3）において、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルと同じく、ステロイド依存性の免疫抑制薬治療の第一選択薬のひとつとして位置づけられている（頻回再発型に対しては選択肢として記載されていない。）

タクロリムス水和物は、現在国内で承認されているシクロスポリンと同じカルシニューリン阻害薬である。シクロスポリンは慢性腎障害、高血圧、感染症、

	<p>脳症、多毛、歯肉肥厚という副作用を有し、なかでも多毛は重篤な副作用ではないがほぼ必発で、体幹、上肢、下肢、顔面に太い体毛が密生し、小児患者（特に思春期の患者）では、いじめ、劣等感、怠薬などの問題につながることもある。欧米では、副作用の面から、タクロリムスが選択されることが多い。</p> <p>以上より、今回要望した2つの小児期発症ネフローゼ症候群治療薬の中で、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 (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	

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 (米國小児科学会)
		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
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	0.05-0.1 mg/kg 分2投与
		ガイドラインの根拠論文	記載なし
		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	

		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	

		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) 海外における小児のネフローゼ症候群に対する報告状況を調べるために、PubMed を使用して検索（検索式：nephrosis syndrome+tacrolimus）した。その結果、107 件（2011 年 8 月 23 日現在）が該当した。さらに無作為化試験について検索した結果、3 件の報告があった。3 件のうち 2 件は成人を対象としたものであり、小児を対象にしたものは 1 件であった。
- 2) 国内の小児のネフローゼ症候群に対する報告状況を調べるために、JMED Plus を使用して検索（検索式=タクロリムス+小児+ネフローゼ症候群）した。その結果、23 件（2011 年 8 月 31 日現在）該当したが、文献タイトル等から無作為化比較試験に該当する報告は確認できなかった。症例報告は 3 報報告があった。

<海外における臨床試験等>

(1) 無作為化比較試験等の公表論文

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象とした無作為化比較試験 1 件のみで、小児頻回再発型（ステロイド依存性含む）ネフローゼ症候群を対象とした無作為化比較試験は検索できなかった。

(2) 薬物動態試験に対する公表文献

タクロリムス水和物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）（文献 4）、2.吸収（海外データ）（文献 5）、3. 分布（ラット）（文献 6）、4.乳汁中移行（海外データ）（文献 7）、5. 代謝（海外データ）（文献 8）、6.排泄（海外データ）（文献 9）についてのデータの記載がある。

<日本における臨床試験等>

(1) 無作為化比較試験等の公表論文

- 1) 日本における臨床試験成績はなかった。

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

- 1) コクランレビュー（Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD002290. DOI:

10.1002/14651858.CD002290.pub3.) (文献10)

選択基準は、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群を対象に、プラセボ、ステロイド薬、無治療、異なる用量/投与期間の同じ非ステロイド薬、異なる非ステロイド薬のいずれかを比較対照とした、非ステロイド薬の無作為化比較試験又は比較臨床試験とした。このレビューでは 26 の臨床試験 (1173 症例) について評価が行われた。

タクロリムスについては、北米では副作用の点からシクロスポリンよりも広く使用されていること、小規模のケースシリーズ 2 本 (文献 11、12) により、タクロリムスはシクロスポリンと同等の効果があるだろうと報告されていることが記載されている。

2) New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome.

(*Pediatric Nephrology*, 2011.) (文献 13)

本論文は、国際小児腎臓学会雑誌による教育レビューである。

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療戦略の項目に、タクロリムス水和物について以下の記載がある。

タクロリムスはシクロスポリンと同様のカルシニューリン阻害剤である。報告されている試験は少ないが、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対し、主に米国、カナダで使用されている。シクロスポリン治療下で再発を繰り返す患者における治療効果はシクロスポリンと同等であるが、シクロスポリンによる美容的な有害事象を発現した患者にとっての代替薬である。有害事象として、糖尿病のリスクが報告されている。カルシニューリン阻害剤は頻回再発ネフローゼ症候群に有効な薬剤であるが、長期にわたって使用すると腎障害がみられることがあるので、定期腎生検を実施することが重要である。

(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>

1) *Pediatric Nephrology* (2009 年) Springer (小児腎臓病学でもっとも権威のある教科書)

重症のステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたタクロリムスの retrospective study では、有効性はシクロスポリンと有意差はなかったと記載されている (文献 12)。

<日本における教科書等>

1) 記載なし

(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>

1) 米小児科学会ガイドライン (文献 3)

(Pediatrics,2009. <http://pediatrics.aappublications.org/content/124/2/747.full.pdf+html>)

エビデンスレベル、推奨レベルは記載されていない。

頻回再発ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬療法として、シクロホスファミド (2 mg/kg/日、12 週間、総投与量 168 mg/kg)、ミコフェノール酸モフェチル (25-36 mg/kg/日 最大投与量 2 g/日、1 日 2 回投与、1-2 年間)、シクロスポリン (3-5 mg/kg/日、1 日 2 回投与、2-5 年間) の順に記載されている。シクロスポリンと同じカルシニューリン抑制薬であるタクロリムスは、腎毒性を有する点はシクロスポリンと変わらず、第三選択薬である。

ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療の第一選択は、低用量のステロイド薬の連日または隔日投与である。免疫抑制薬療法は第二選択で、リスク・ベネフィット比を考慮して、シクロスポリン (3-5 mg/kg/日、1 日 2 回投与)、タクロリムス (0.05-0.1 mg/kg/日、1 日 2 回投与)、ミコフェノール酸モフェチル(24-36 mg/kg/日または 1200 mg/m²/日 最大投与量 2 g/日、1 日 2 回投与) から選択する。シクロホスファミドはその副作用のために、ステロイド依存性に対しては第三選択薬である。

<日本におけるガイドライン等>

1) 小児腎臓病学会特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版 (2005 年)

(<http://www.jspn.jp/pdf/0505guideline.pdf>) (文献 1)

小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療として、効果や副作用を考慮し、以下の 3 剤のいずれかを選択すると記載されている。タクロリムス水和物については記載されていない。

(1) シクロスポリン 3-6 mg/kg 標準体重/日 投与

血中濃度を測定しながら投与量を調節する (注1)

(2) シクロホスファミド 2-3 mg/kg 標準体重/日で8-12 週間投与

(3) ミゾリビン 4 mg/kg 標準体重/日 投与

(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) 本邦の臨床試験成績

2010年10月より、小児腎臓病臨床研究グループ (グループ代表者 和歌山県立医大 小児科 吉川徳茂) は、小児頻回再発型ネフローゼ症候群を対象としたタクロリムスのシクロスポリン対照多施設共同非盲検ランダム化比較試験 (平成22年度厚生労働科学研究費補助金 (医療技術実用化総合研究事業) 「小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究 (H22-臨研推-一般-005) 」 (主任研究者 和歌山県立医大 小児科 吉川徳茂) を開始している。

2) 本邦での臨床使用実態

本邦でのタクロリムス水和物の臨床使用実態調査はないが、タクロリムス水和物は、小児腎臓病専門施設では既に適応外使用されている。

(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>

1) 以下の理由から、要望効能・効果は「小児期発症ネフローゼ症候群（頻回再発型）」と記載した。

- ▶ 本邦で既に承認されているシクロスポリンの効能・効果が「小児ネフローゼ症候群（頻回再発型またはステロイド抵抗性）」となっていること
- ▶ 米國小児科学会ガイドラインでは、ステロイド依存性に対する治療薬として記載されているが、ステロイド依存性は、頻回再発型のなかのより重症度の高い病態であり、頻回再発型に含まれること。
- ▶ ステロイド依存性、頻回再発型の診断基準は国内外で差がないこと
- ▶ 本症の患者の約20～30%が成人期まで持ち越すため、小児期からの継続的な治療を必要とすること。

<要望用法・用量について>

要望者は本邦でも米国と同様に本剤が使用できることを要望する。現時点では、米國小児科学会ガイドラインでの本疾患に対する推奨用法・用量0.05-0.1 mg/kg/day分2投与を要望する。ただし、腎毒性の回避のために、目標トラフの血中濃度を設定すべきと考える（実施中の臨床試験では3-7 µg/dLと設定している）。しかしながら、本邦における最終的な本剤の用法・用量については、実施中の日本人小児患者を対象とした臨床試験成績等を踏まえて決定することが適切であると考えます。

<臨床的位置づけについて>

要望医薬品タクロリムス水和物はカルシニューリン阻害薬で、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、現在国内で承認されているカルシニューリン阻害薬シクロスポリンと同じであるが、シクロスポリンと比較して多毛、歯肉肥厚といった副作用が少ないことが知られている。もうひとつの国内承認薬シクロホスファミド、ミゾリビン（国内で適応なし）とは作用機序が異なっている

タクロリムス水和物は、欧米においてもネフローゼ症候群の治療薬として承認されていないものの、米國小児科学会ガイドライン（文献3）において、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルと同じく、ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制薬治療の選択薬のひとつとして記載されており、米国では、副作用の面

から、タクロリムスが選択されることが多い。

国内で使用されている免疫抑制剤治療の問題点からも、有効性と共により安全性の高い治療薬の開発が強く期待されている。タクロリムス水和物は、海外においてその効果が認められており、シクロスポリンと比較して副作用が少ないことが期待される薬剤であると考えられ、国内小児頻回再発型（ステロイド依存性含む）ネフローゼ症候群患者においても有用である可能性が高く、適応拡大されることが望まれる。

なお、本邦における本医薬品の臨床的位置づけについては、実施中の日本人小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者を対象とした臨床試験成績等を踏まえて判断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) 要望医薬品の開発対象については、米國小児科学会ガイドライン（文献 3）上で、小児ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療の選択薬のひとつとして位置づけられている。小児ステロイド依存性ネフローゼ症候群は、頻回再発型ネフローゼ症候群のなかに含まれ、より疾患活動性の高い病態である。現在日本人小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者を対象としたタクロリムスのシクロスポリン対照無作為化比較臨床試験（平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）が実施中である。以上より小児頻回再発型（ステロイド依存性含む）ネフローゼ症候群患者を開発対象とすべきと考える。
- 2) 小児頻回再発型（ステロイド依存性含む）ネフローゼ症候群患者を対象とした臨床開発については、実施中の日本人小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者を対象としたタクロリムスのシクロスポリン対照無作為化比較臨床試験（平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）成績の結果を踏まえて、必要な臨床試験プロトコルを計画すべきと考える。
- 3) 小児腎臓病学会特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版（2005 年）は今年度より改訂作業を開始する。

5. 備考

<その他>

- 1)

6. 参考文献一覧

1. 小児腎臓病学会特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版（2005 年）
（<http://www.jspn.jp/pdf/0505guideline.pdf>）

2. Ishikura K, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephritic children: A prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008; 73: 1167-1173.
3. Debbie S, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 2009;124:747-757.
4. アステラス社内報告書.
5. Dressler D, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;59,151
6. Iwasaki K, et al. *薬物動態* 1998; 13,59
7. Jain A, et al. *Transplantation* 1997;64,559
8. Christians U, et a. *Transplant. Proc.* 1991;23,2741
9. Venkataramanan R. et al. *Transplant. Proc.* 1991;23,2736
10. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD002290. DOI: 10.1002/14651858.CD002290.pub3.
11. Dotsch J, Dittrich K, Plank C and Rascher W. Is Tacrolimus for childhood steroid-dependent nephritic syndrome better than ciclosporin A?. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006;21,1761-3.
12. Sinha MD, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CMJ. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Journal of the American Society of Nephrology* 1997;8,769-76.
13. Van Husen M. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology.* 2011;26(6):881-892.