

(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 3 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。)	小児ネフローゼ症候群 (ステロイド抵抗性)
	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)
「医療上の必要性	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	

<p>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>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>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。</p> <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。</p> <p>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」に適應するものと考えた。</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>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><input checked="" type="checkbox"/> エ</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>（1）小児ネフローゼ症候群の病型、頻度、予後について</p> <p>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。</p> <p>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ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群免疫抑制剤療法の治療薬について

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、シクロスポリン、ステロイド (メチルプレドニゾロン) 大量静注療法、両薬剤の併用療法が推奨されている。両薬剤ともに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。

(3) 国内小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群免疫抑制薬療法の治療薬の問題点

シクロスポリン、ステロイド (メチルプレドニゾロン) 大量静注療法、両薬剤の併用療法により、寛解導入 (ステロイド感受性に変化) できるようになってきているが、治療中や治療中止後に頻回再発やステロイド依存性となる患者が少なくない。こうした患者では、再発を繰り返し、ステロイド薬や免疫抑制剤からの離脱が困難となり、その副作用の発現が問題となる。

このように、国内小児ステロイド抵抗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。

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 2) において、ステロイド抵抗性の免疫抑制薬治療として、カルシニューリン阻害薬 (シクロスポリン、タクロリムス) は、ステロイドパルス療法、ミコフェノール酸モフェチルとともに記載されている。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。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

	<p>剤である。</p> <p>(5) 医療上の有用性の判断基準への該当性について          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。</p>
備考	

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>																																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="408 887 504 936"></th> <th colspan="2" data-bbox="504 887 1372 936">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 936 504 1128" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="504 936 762 981">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 936 1372 981"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 981 762 1025">効能・効果</td> <td data-bbox="762 981 1372 1025"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1025 762 1070">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1025 1372 1070"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1070 762 1128">備考</td> <td data-bbox="762 1070 1372 1128"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1128 504 1321" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="504 1128 762 1173">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1128 1372 1173"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1173 762 1218">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1173 1372 1218"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1218 762 1263">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1218 1372 1263"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1263 762 1321">備考</td> <td data-bbox="762 1263 1372 1321"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1321 504 1514" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="504 1321 762 1366">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1321 1372 1366"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1366 762 1411">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1366 1372 1411"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1411 762 1456">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1411 1372 1456"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1456 762 1514">備考</td> <td data-bbox="762 1456 1372 1514"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1514 504 1706" rowspan="4">仏国</td> <td data-bbox="504 1514 762 1559">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1514 1372 1559"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1559 762 1603">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1559 1372 1603"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1603 762 1648">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1603 1372 1648"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1648 762 1706">備考</td> <td data-bbox="762 1648 1372 1706"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1706 504 1899" rowspan="4">加国</td> <td data-bbox="504 1706 762 1751">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1706 1372 1751"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1751 762 1796">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1751 1372 1796"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1796 762 1841">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1796 1372 1841"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1841 762 1899">備考</td> <td data-bbox="762 1841 1372 1899"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1899 504 2020" rowspan="3">豪国</td> <td data-bbox="504 1899 762 1944">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1899 1372 1944"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1944 762 1989">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1944 1372 1989"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1989 762 2020">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1989 1372 2020"></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		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	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																						
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 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)	0.05-0.1 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) 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

- 1) 小児ステロイド抵抗性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単一施設非盲検無作為化比較試験（文献 3 American Journal of Kidney Diseases, 2009.）

方法:小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者 41 例をタクロリムス群 21 例(男 14、女 7、年齢 53~97 ヲ月、平均 75 ヲ月)、シクロスポリン群 20 例(男 11、女 9、年齢 43.1~82.1 ヲ月、平均 62.6 ヲ月)の 2 郡に割り付け、1 年間投与した。用法用量は、タクロリムス 0.1~0.2 mg/kg/日を分 2 投与（目標血中濃度 5~8 ng/mL）、シクロスポリン 5~6 mg/kg/日（目標血中濃度 100~150 ng/mL）とした。併用薬は、プレドニゾロン（隔日）とエナラプリルの経口投与とした。主要評価項目は 6 ヲ月および 12 ヲ月後の完全寛解（CR）率、部分寛解（PR）率。副次評価項目は、寛解までの期間、再発率、副作用。

結果（有効性）：6 ヲ月後寛解率は、タクロリムス群 18 例（85.7%）、シクロスポリン群 16 例（80%）[相対リスク（RR）1.07, 95%信頼区間=0.81, 1.41] であった。12 ヲ月後寛解率は、タクロリムス群 18 例（85.7%）、シクロスポリン群 15 例（75%）[RR 1.14, 95%信頼区間=0.84, 1.55] であった。寛解までの期間中央値は、タクロリムス群 8 週、シクロスポリン群 12 週であった。12 ヲ月後の再発率は、シクロ

スポリン群で有意に高率（タクロリムス群 1.1%、シクロスポリン群 18.2%、RR 4.5、95%信頼区間= 1.1~18.2、p=0.01）であり、12ヵ月後の血清コレステロール値は、タクロリムス群で低値であった（タクロリムス群 142.7mg/dL、シクロスポリン群 187.9mg/dL、p=0.001）。美容上の副作用（多毛症、歯肉増殖）は、シクロスポリン群で有意に高率であった（多毛症：タクロリムス群 0%、シクロスポリン群 95%、歯肉増殖症:タクロリムス群 4.7%、シクロスポリン群 60%、各p<0.001）。以上のことから、低用量ステロイド併用下のタクロリムスのステロイド抵抗性ネフローゼ症候群Sに対する寛解導入療法はシクロスポリンと同等の有効性があり、かつタクロリムスの方が再発抑制に効果があり、副作用が少ないことが示唆された。

(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。症例報告4報の要約を下表に示す。  
(文献10~12)

文献	症例	年齢	性別	疾患名	用法用量	血中濃度	有効性に関する情報
10	1	14	男	巣状糸球体硬化症	0.1 mg/kg/日	5~10 ng/ml	蛋白尿陰性化 ステロイド量
11	2	13	女	巣状糸球体硬化症	0.1 mg/kg/日	4~9 ng/ml	蛋白尿減少 ステロイド量
12	3	16	男	ネフローゼ症候群 重症例			蛋白尿陰性化

(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（Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children.Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11. Art. No.: CD003594. DOI: 10.1002/14651858.CD003594.pub4.）（文献13）

選択基準は、3ヶ月~18歳の小児ステロイド抵抗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、他の薬剤のいずれかを比較対照とした、免疫抑制剤又は非免疫抑制剤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3ヶ月~18歳の小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象とした14の無作為化比較試験（449症例）について評価が行われた。

シクロスポリンと比較したタクロリムスの1試験（小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者31例）では、完全寛解導入患者数において有意な差が認められな

った (RR0.86、95%信頼区間=0.44、1.66) (文献3) と記載されている。

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

(Pediatric Nephrology, 2011.) (文献 14)

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。

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療の項目において、タクロリムス水和物を以下の報告を挙げたうえで治療選択肢の一つとして呈示している。

・基礎疾患および前治療歴を有する小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者 13 例中 12 例に有益な効果があった。

・インドでの小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者を対象とした 2 つの報告では、19 例中 18 例と 16 例中 15 例に寛解がみられたという報告があった。

・組織学的に様々な小児患者の 81% で部分および完全寛解がみられた。しかし、巣状分節性糸球体硬化症での治療成績は、10 例中 1 例が完全寛解、4 例が部分寛解であった。

・シクロスポリンとの比較試験では効果は同等であったが、タクロリムス群には再発および美容的副作用の発現が低率であった。

(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>

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) 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象としたタクロリムスの 3 つの論文を紹介している (文献 15-17)。完全寛解率が 45-81%、部分寛解率が 9-45% であったと記載されており、有効な選択肢である記載されている。

<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) 米国小児科学会ガイドライン (文献 2)

(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。

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制剤治療として、カルシニューリン阻害薬 (シクロスポリン、タクロリムス)、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイドパルス療法、シクロホスファミドが記載されている。

<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)

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群治療として、以下のように記載されている。タクロリムス水和物については記載されていない。

プレドニゾロン：1mg/kg 隔日朝1回投与に下記の治療を併用する。

(1) シクロスポリン 3~7 mg/kg/day のシクロスポリンを投与する。

投与量は以下のトラフ値を目安に調節する。

トラフ値 100-150 ng/ml (3 か月)

トラフ値 80-100 ng/ml (3 か月~1 年)

トラフ値 60- 80 ng/ml (1 年以降)

(2) ステロイド大量静注療法

メチルプレドニゾロン20~30mg/kg/回(最大1g)静脈内投与3回を1クールとして計1~10クール施行する。ただしメチルプレドニゾロン投与時はプレドニゾロン投与を中止する。

\* (1)または(2)または(1)+(2)併用の治療を選択する。

\* 治療期間は6 か月~2 年間とする。

\* 寛解後の再発時は、ステロイド抵抗性から感受性に変化していることが多いので、まず初発時同様のステロイド投与を施行する。

(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

なし

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「小児ネフローゼ症候群 (ステロイド抵抗性)」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、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候に対する治療薬として記載されていること。
- 当該疾患の診断基準は国内外で差がないこと

<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える。

#### <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。

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2）において、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の免疫抑制薬治療として、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）は、ステロイドパルス療法、ミコフェノール酸モフェチルとともに記載されている。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。

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、国内小児ステロイド抵抗性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、実施される日本人小児抵抗性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2）上で、小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療のひとつとして推奨されていることから、小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群について臨床開発を行うことが望ましいと考える。

2) 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の患者数は、小児ネフローゼ症候群全体の5~10%と少ないため、大規模な臨床試験を実施することは難しいと考えられる。当該医薬品の日本人小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者に対する投与経験が少ないことから、日本人患者における有効性及び安全性が検討できるような臨床試験の実施が必要と考える。欧米での臨床試験プロトコルを参考にしながら計画

し、実施することが適切であると考え。

- 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. Debbie S, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 2009;124:747-757.
3. Choudhry S. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: A randomized controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53:760-769.
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 al. *Transplant. Proc.* 1991;23,2741
9. Venkataramanan R. et al. *Transplant. Proc.* 1991;23,2736
10. 鈴木康一. タクロリムスが奏効したシクロスポリン抵抗性難治性巣状糸球体硬化症の 2 例. *日本小児腎臓病学会雑誌*. 2006;19(1):166.
11. 飯田知子. ステロイド・シクロスポリンに抵抗性を示し, タクロリムスが奏功したネフローゼ症候群重症例. *日本小児科学会雑誌* 2010; 114, No.5, 900-901.
12. 花田勇. タクロリムスが有効であったネフローゼ型紫斑病性腎炎の 1 例. *腎と透析* 2009; 66, 883-886.
13. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No.: CD003594. DOI: 10.1002/14651858.CD003594.pub4.
14. Van Husen M. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2011;26:881-892.
15. Loeffler K, et al. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2004;19:281-287.
16. Bhimma R, et al. Management of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. *Am J Nephrol*. 2006;26:544-551.
17. Gulati S, et al. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in

children. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:910-913.