

## 審査報告書

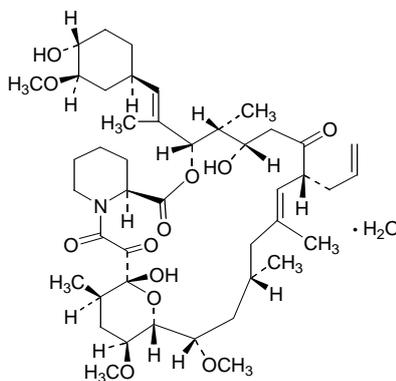
平成 18 年 11 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名]	プログラフカプセル 0.5mg、同 1mg
[一般名]	タクロリムス水和物
[申請者]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 10 月 12 日
[剤型・含量]	1 カプセル中にタクロリムスとして 0.5mg 及び 1mg を含有する製剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[化学構造]	
分子式	$C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$
分子量	822.03
構造式	



### 化学名

- (日本名) (－)-(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27*R*)-17-アリル-1,14-ジヒドロキシ-12-[(*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]オクタコサ-18-エン-2,3,10,16-テトラオン 水和物
- (英名) (－)-(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27

*R*-17-Allyl-1,14-dihydroxy-12-[(*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone hydrate

[特記事項]

希少疾病用医薬品

[審査担当部]

新薬審査第三部

## 審査結果

平成 18 年 11 月 15 日

[販 売 名]            プログラフカプセル 0.5mg、同 1mg  
[一 般 名]            タクロリムス水和物  
[申 請 者]            アステラス製薬株式会社  
[申請年月日]        平成 17 年 10 月 12 日  
[特 記 事 項]        希少疾病用医薬品  
[審 査 結 果]

提出された資料から、ステロイド剤だけでは治療困難なループス腎炎に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相比較試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、検討された症例数が少ないものの既承認効能の安全性プロファイルと比較して特段大きな問題は認められていないが、本剤の副作用として腎機能障害が知られていることから、定期的に血中濃度を測定するとともに、腎機能検査値には特に注意を払い、ループス腎炎の治療法に十分精通している医師のもとで使用することとしている。長期投与による有効性（腎不全、透析への移行阻止）及び安全性等について、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】                    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）

【用法・用量】                    通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。

審査報告 (1)

平成 18 年 10 月 11 日

I. 申請品目

[ 販 売 名 ]	プログラフカプセル 0.5mg、同 1mg
[ 一 般 名 ]	タクロリムス水和物
[ 申 請 者 名 ]	アステラス製薬株式会社
[ 申 請 年 月 日 ]	平成 17 年 10 月 12 日
[ 剤 型 ・ 含 量 ]	1 カプセル中にタクロリムスとして 0.5mg 及び 1mg を含有する製剤
[ 申 請 時 効 能 ・ 効 果 ]	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 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 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） 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） <u>ループス腎炎（免疫学的異常が認められ、ステロイドでは治療が困難な場合）</u> （下線部追加）
[ 申 請 時 用 法 ・ 用 量 ]	腎移植の場合 通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は 1 回 0.06mg/kg、1 日 2 回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。 肝移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は 1 日量 0.10mg/kg を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。 心移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.03～0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 日 0.075～0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。 肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

#### 臓器移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

#### 骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、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が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐために、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

#### 全身型重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

#### 関節リウマチの場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。

#### ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

(下線部追加)

[特記事項]

希少疾病用医薬品

## II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようであった。

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

プログラフカプセル（以下、本剤）は、タクロリムス水和物（以下、本薬）を有効成分とするカプセル剤であり、本邦で1993年4月に「肝移植における拒絶反応の抑制」の効能について承認されたのを始めとして、「腎、心、肺及び膵移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制」の適応で承認されており、移植以外の領域では「全身型重症筋無力症」及び「関節リウマチ」の効能が承認されている。今般、申請者は、ループス腎炎に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、効能追加に係る一部変更承認申請を行った。なお、本適応については、2002年12月に希少疾病用医薬品に指定されている。

ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス（以下、SLE）に合併する糸球体腎炎であり、SLEの予後を左右する臓器合併症の一つとされ、様々な糸球体組織病型（無症候性蛋白尿・血尿、急性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群、ネフローゼ症候群など）を呈する。予後不良な病型や不適切な管理・治療では末期腎不全に進行する可能性が高く、SLE患者の9.4～13.8%が10年後に腎不全に至り、その数は毎年300人前後とされている。

ループス腎炎治療の基本はステロイドの大量投与であるが、ステロイド単独治療が困難な重症型や難治性の症例、ステロイドによる副作用のため長期投与、増量が困難な症例に対して、免疫学的活動性をより強力にコントロールするため免疫抑制剤が併用されている。また、本邦で現在使用されている免疫抑制剤のうち、腎疾患への適応を有するのはミゾリビン（原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群、ループス腎炎）及びシクロスポリン（ネフローゼ症候群）のみであるが、ループス腎炎の適応を有する唯一の免疫抑制剤であるミゾリビンは、「持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群又は腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る」との制限が設けられ、原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群については「副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。頻回再発型のネフローゼ症候群を除く」とされている。また、シクロスポリンでは「頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合」とされており、いずれもその使用は限られている。

海外では、本剤は肝・腎・心・肺・膵などの移植における拒絶反応の抑制等を適応対象として、2006年9月現在、80の国又は地域で承認され、そのうち77の国又は地域で販売されている。移植以外の適応として関節リウマチについては、カナダで承認されている。なお、ループス腎炎の効能について、海外での開発予定はない。

### 2. 品質に関する資料

効能追加に係る一部変更承認申請であり、該当する資料は提出されていない。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本薬のループス腎炎に対する有効性については、マウスの移植片対宿主反応（GVH）による腎炎モデルを用いて検討された。また、ラット抗 Thy1.1 抗体誘発腎炎モデルを用いて検討された結果が参考資料として提出されている。

#### (1) 効力を裏付ける試験（4.2.1.1-1、2、参考資料 4.2.1.1-4）

##### ① マウス GVH 腎炎に対する自己免疫成立後からの投与による作用（4.2.1.1-1）

ループス腎炎モデルの一つとして知られているマウス GVH 腎炎モデルは、（C57BL/6×DBA/2） F1（BDF1）マウスに DBA/2 マウスの脾細胞を 2 回（初回移入日 [0 日目] 及び 4 日目）移入することにより腎炎を発症させたものである。本モデルでは初回脾細胞移入後 28 日目に血清中自己抗体（抗 dsDNA 抗体）の発現がピークに達し、自己免疫が成立していると考えられ、42 日目以降に顕著な血清中アルブミン濃度の低下及び尿中アルブミン濃度の上昇が認められる（参考資料 4.2.1.1-3）。

本薬（3.2、10 及び 32 mg/kg）を初回脾細胞移入後 28 日目から 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、56 日目の尿中アルブミン濃度の上昇を 10 及び 32 mg/kg の用量で、腎炎発症対照群と比較してそれぞれ 46.7 及び 76.5%抑制した。また、病理組織学的検討における糸球体腎炎の悪化、糸球体における IgG の沈着及び補体 C3 の沈着をそれぞれ、32 mg/kg、3.2 mg/kg 以上及び 32 mg/kg の用量で抑制した。

以上より申請者は、本薬をマウス GVH 腎炎モデルに自己免疫成立後から投与することで免疫複合体の糸球体への沈着を減少させ、腎炎の進展を抑制することが示されたと説明している。

##### ② マウス GVH 腎炎に対する予防的投与による作用（4.2.1.1-2）

本薬（3.2、10 及び 32 mg/kg）を初回脾細胞移入後 4 日目から 1 日 1 回 24 日間反復経口投与したとき、本薬 10 及び 32 mg/kg は 28 日目の血清中抗 dsDNA 抗体価の上昇、血清中補体 C3 の低下、尿中アルブミン濃度の上昇、病理組織学的所見における糸球体腎炎の発症、糸球体における IgG の沈着及び補体 C3 の沈着を抑制した。

以上より申請者は、本薬のマウス GVH 腎炎モデルにおける予防的投与は、自己抗体産生、血清中補体 C3 の低下及び免疫複合体の糸球体への沈着を抑制し、腎炎発症を妨げることが示されたと説明している。

##### ③ その他の腎炎モデルに対する作用

ループス腎炎を含む糸球体腎炎の糸球体では、T 細胞もサイトカイン産生を通じて遅延型過敏症（DTH）様の炎症のエフェクター細胞として病態に関与していると考えられていること

から (Holdsworth SR *et al.*, *Kidney Int* 55: 1198-216, 1999)、病態発症に T 細胞の寄与が大きいとされるラット抗 Thy1.1 抗体誘発腎炎モデルを用いて本薬の作用が検討された。ラットに抗 Thy1.1 抗体を静脈内投与すると尿蛋白量は上昇し、その後低下する。

本薬 (0.1、0.3 及び 1 mg/kg) を抗 Thy1.1 抗体投与 5 日前から 1 日 1 回反復筋肉内投与したとき、0.3 及び 1 mg/kg の用量で尿蛋白増加が抑制された。また、本薬 0.3 mg/kg を抗 Thy1.1 抗体投与 1 日後から 1 日 1 回反復筋肉内投与したとき、腎炎発症対照群に比べ増加した尿蛋白量は早期に正常化され、糸球体における IL-2 及び IFN- $\gamma$  の mRNA 発現が抑制された (参考資料 4.2.1.1-4)。

以上より申請者は、本薬の腎炎抑制作用には糸球体での T 細胞エフェクター機能を抑制する作用も寄与している可能性が示唆されると説明している。

また、本薬については、SLE 自然発症マウス (MRL/lpr 及び B/WF1 マウス) において腎炎発症を抑制することが報告されており (Takabayashi K *et al.*, *Clin Immunol Immunopathol* 51: 110-7, 1989)、ループス腎炎に有効であることが示唆されている。

#### <審査の概略>

機構は、ループス腎炎の動物モデルとしてマウス GVH 腎炎モデルを選択した理由について、他の腎炎モデルと特徴等を比較して説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。ループス腎炎の代表的なモデルには SLE 自然発症マウス及びマウス GVH 腎炎モデルが知られており、いずれも多彩な腎病変、及び抗核抗体や抗糸球体基底膜抗体などの自己抗体産生を示すことが報告されている (Peutz-Kootstra CJ *et al.* *J Lab Clin Med* 137: 244-60, 2001)。これらのうち、SLE 自然発症マウスは病態を自発的に発症するため、病態発症の時期や程度をそろえるのが難しく、薬効評価には用いにくい。一方、マウス GVH 腎炎モデルは人工的に GVH 反応を惹起させて誘発するため、病態発症時期やその程度をそろえやすく、薬効評価には適切なモデルと考えられる。ラットを用いた糸球体腎炎モデルとしては、メサングイウムの増殖を特徴とする抗 Thy1.1 抗体腎炎モデル、膜性腎症を示す Heymann 腎炎モデル、及び抗糸球体基底膜抗体腎炎モデルなどいくつかの種類が知られているが、それぞれループス腎炎の多様な病態の一部を再現するモデルとして意義がある反面、ループス腎炎の多様な病態を包含するモデルとしては不十分であると考えられる。したがって、本薬の申請効能に対する薬理作用の評価モデルとして、抗核抗体産生などのループス腎炎の多様な特徴を有すること、SLE 自然発症マウスと比較して発症の時期や病態の程度をそろえやすく、薬効評価に適していることからマウス GVH 腎炎モデルを選択した。

機構は、マウスGVH腎炎モデルにおける本薬の用量選択理由を、ヒトにおける臨床用量及び他の腎炎モデル、関節リウマチモデルを含む他の自己免疫疾患モデルでの有効用量と比較して説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。移植領域において心移植ではマウスとヒトの有効用量に大きな乖離があることが知られており、マウスGVH腎炎モデルでの有効用量とヒトの予定臨床

用量の乖離は、心移植と同程度のものであると考える（表1）。

表 1 心移植及びループス腎炎におけるマウスモデルでの有効用量とヒト臨床用量

	マウス有効用量	ヒト臨床用量
心移植	10, 32 mg/kg/day*	0.06~0.3 mg/kg/day
ループス腎炎	10, 32 mg/kg/day	3 mg/body/day**

\* : アステラス製薬株式会社社内資料 (PH051265)、2005

\*\* : 体重 50kg の場合 3 mg/body = 0.06 mg/kg

SLE 自然発症 MRL/lpr マウスに SLE 発症前から本薬 2 mg/kg を毎週 6 回皮下投与することにより、尿蛋白の上昇及び腎病変の進行が抑制されたこと (Yamamoto K *et al.*, *Immunology* 69: 222-7, 1990)、また、T、B 細胞、抗体の炎症局所への沈着及び補体の活性化が疾患の発症に重要であることが知られているマウスコラーゲン関節炎においても、コラーゲン投与後、本薬 2~4 mg/kg を連日皮下投与することにより、関節炎症状の抑制が認められたこと (Takagishi K *et al.*, *Transplant Proc* 21: 1053-5, 1989) が報告されている。これらの知見から、自己免疫疾患モデルにおいて本薬は 2~4 mg/kg の皮下投与で有効性が示されると考え、また、マウスに本薬 10 mg/kg を経口投与した際の薬物動態パラメータは、1 mg/kg を皮下投与した時の値とほぼ同程度であったことから（表 2）、マウス GVH 腎炎モデルにおいては、本薬 10~32 mg/kg の経口投与により有効性を検討した。

表 2 本薬をマウス (B6.129P2-IL10 (tmlCgn) 系) に経口又は皮下投与した時の薬物動態パラメータ\*

本薬 用法・用量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-s</sub> (ng hr/mL)
経口投与 10 mg/kg	233	0.25	393
皮下投与 1 mg/kg	223	0.5	519

\* : アステラス製薬株式会社社内資料 (CRE040002)、2004

各時点の 3 例の平均全血中濃度をもとに算出

機構は、ループス腎炎モデルの代表的な動物モデルの一つとして認知されているマウス GVH 腎炎モデルにより検討がなされていること、本薬の作用点である T 細胞の関与する抗 Thy1.1 抗体腎炎モデルにおいて検討がなされていること、SLE 自然発症マウスにおいて本薬の有効性が示唆されていることから、本薬がループス腎炎に対し有効性を示すことが期待されるとする申請者の回答を了承した。

#### (ii) 薬物動態試験

効能追加に係る一部変更承認申請であり、該当する資料は提出されていない。

#### (iii) 毒性試験

効能追加に係る一部変更承認申請であり、該当する資料は提出されていない。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

ループス腎炎患者を対象として実施された第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: LN91、5.3.5.2.2: LN01）及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LN02、5.3.5.2.3: LN03）において、全血中タクロリムス濃度は、抗タクロリムスマウスモノクローナル抗体及びタクロリムス標識ペルオキシダーゼを用いた酵素免疫測定（EIA）法（定量下限：0.5 ng/mL）により測定された。

なお、本申請に関連した生物薬剤試験は実施されていない。

##### (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

###### <提出された資料の概略>

評価資料として、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: LN91）、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LN02）、第Ⅱ相の継続投与試験（5.3.5.2.2: LN01）及び第Ⅲ相の継続投与試験（5.3.5.2.3: LN03）成績が提出された。

##### (1) ループス腎炎患者における検討

###### ① 第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1: LN91）

第Ⅱ相試験（LN91 試験）においては、ループス腎炎患者（目標症例数 20 例）に本剤 3 mg（投与 12 週以降 5 mg まで増量可）が 1 日 1 回（夕食後）28 週間（最長 104 週間）経口投与され、投与 2、4 週後、その後 4 週間ごとに最終時（28 週後又は中止時）まで、本剤投与 8～16 時間（ $12 \pm 4$  時間）後の全血中タクロリムス濃度が測定された。なお、血中濃度の測定時間は、移植領域で 1 日 2 回投与時の血中トラフ濃度が 20 ng/mL 以上で持続すると腎機能障害、中枢神経障害等の発現率が増加することが確認されていることを踏まえ設定された。

薬物動態評価例 15 例の各調査時期における血中濃度の中央値は 2.60～6.40 ng/mL であった。投与 2 及び 4 週後の中央値はそれぞれ 6.40 及び 4.45 ng/mL であり、8 週以降の中央値（2.60～3.40 ng/mL）に比べてやや高値を示した。平均血中濃度（測定値の平均）は、全症例で 10 ng/mL 未満であり、平均値  $\pm$  標準偏差〔最小～最大〕は、 $4.90 \pm 2.39$  ng/mL〔1.31～8.50 ng/mL〕であった。

また、最高血中濃度の平均値  $\pm$  標準偏差〔最小～最大〕は、 $6.17 \pm 2.54$  ng/mL〔1.70～11.00 ng/mL〕で、90%以上の症例が 10 ng/mL 未満であり、10 ng/mL を超えた症例は 1 例のみであった。当該症例（症例番号 20）は、投与 15 日目（服用 11 時間後）では 11.0 ng/mL であったが、投与 30 日目（服用 10 時間後）では 6.0 ng/mL、47 日目に 4 mg に増量し、その 10 日目（服用 17 時間後）では 5.6 ng/mL であった。本症例では、3 mg の投与 55 日後に軽度の上胸膜炎がみられたが、投与 61 日後に消失し、本剤との因果関係は否定されている。

本剤服用 16～24 時間後の測定値のみの症例は 5 例であり、最高血中濃度の平均値  $\pm$  標準偏差〔最小～最大〕は、 $4.52 \pm 1.79$ 〔2.70～6.80〕ng/mL であった。

本試験からは平均血中濃度と有効性の関係について、明確な考察はなされていない。

副作用発現例（9例）と非発現例（6例）における投与8～16時間の平均血中濃度の中央値（平均 ± 標準偏差）はそれぞれ4.50（4.91 ± 2.40）及び3.90（4.90 ± 2.60）ng/mLであり、両者で大きな差はなかった。

さらに、104週まで継続投与された13例のうち用量が3 mgから増量された症例は、2例であった（症例番号06：投与435日目、症例番号08：投与169日目、4 mgに増量）。薬物動態評価例11例の各調査時期における血中濃度の中央値は1.55～5.90 ng/mLであり、平均血中濃度が10 ng/mLを超えた症例はみられなかった。また、副作用発現例（7例）と非発現例（4例）における平均血中濃度の中央値（平均 ± 標準偏差）はそれぞれ4.89（4.66 ± 1.79）及び3.56（4.02 ± 1.64）ng/mLであり、両者で大きな差はなかった。

## ② 第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：LN02）

第Ⅲ相試験（LN02試験）においては、ループス腎炎患者（目標症例数1群32例、計64例）に本剤3 mgが1日1回（夕食後）28週間経口投与され、投与2、4週後、その後4週間ごと最終時（28週後又は中止時）まで、投与8～16時間（12 ± 4時間）後の全血中タクロリムス濃度が測定された。

薬物動態評価例25例の各調査時期における血中濃度の中央値は3.20～5.15 ng/mLであった。平均血中濃度（測定値の平均）は、全症例で10 ng/mL未満であり、平均値 ± 標準偏差〔最小～最大〕は、4.35 ± 1.53〔1.70～7.30〕ng/mLであった。最高血中濃度は、全症例で10 ng/mL未満であり、平均値 ± 標準偏差〔最小～最大〕は、5.81 ± 2.21〔2.30～9.90〕ng/mLであった。本剤服用16～24時間後の測定値のみ有する2例での最高血中濃度は、4.00及び4.30 ng/mLであった。

本試験において、平均血中濃度と最終時の疾患活動性合計スコアの変化率には明確な相関性は認められなかった（(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>（4）用法・用量について の項参照）。

副作用発現例（23例）における平均血中濃度の中央値（平均 ± 標準偏差）は4.00（4.26 ± 1.46）ng/mLであり、非発現例（2例）では3.60及び7.30 ng/mLであった。

## ③ 第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-2, 5.3.5.2-2.1：LN01）

第Ⅱ相試験（LN91試験；28週以降最長104週）を終了したループス腎炎患者のうち、本剤の継続投与を要望する患者（9例）に、第Ⅱ相試験（LN91試験）完了時の用量（5mg/日を上限として適宜増減可）が、1日1回夕食後に経口投与され、血中濃度が測定された。

20██年██月のカットオフ時に薬物動態の検討が可能であった8例の各調査時期における血中濃度の中央値は2.70～7.00 ng/mLであった。平均血中濃度が10 ng/mLを超えた症例は1例（症例番号03）で、投与813日後に（服用15.33時間後、本試験開始時から2 mg服用）12.0 ng/mLであったが、それ以外の時点では7.1 ng/mL以下であった。本症例において投与813日前後にみられた有害事象として、投与737日後に中等度の筋痛、834日後に中等度の消

化不良がみられたが、本剤との因果関係はなく、それぞれ投与 785 及び 1380 日後に消失した。

副作用発現例 (7 例) における平均血中濃度の中央値 (平均  $\pm$  標準偏差) は 4.36 (4.37  $\pm$  1.55) ng/mL であり、非発現例 (1 例) では 3.55 ng/mL であった。

#### ④ 第Ⅲ相継続投与試験 (5.3.5.2-3.1 : LN03)

第Ⅲ相試験 (LN02 試験) に参加し、本剤による継続投与を要望する患者 (目標最大症例数 64 例) を対象に、本剤 3 mg (3 mg/日を上限に適宜減量可) が 1 日 1 回夕食後経口投与され、血中濃度が測定された。

20 年 月のカットオフ時に薬物動態の検討が可能であった 21 例の各調査時期における血中濃度の中央値は 3.30~5.50 ng/mL であった。平均血中濃度は、95%以上の症例で 10 ng/mL 未満であり、15 ng/mL 以上の症例はなく、平均値  $\pm$  標準偏差 [最小~最大] は、4.12  $\pm$  2.02 [1.90~10.50] ng/mL であった。また、最高血中濃度は、90%以上の症例で 10 ng/mL 未満であり、平均値  $\pm$  標準偏差 [最小~最大] は、5.46  $\pm$  2.47 [2.80~12.00] ng/mL であった。服用 16~24 時間後の測定値のみ有する 7 例の最高血中濃度 (平均値  $\pm$  標準偏差 [最小~最大]) は、6.67  $\pm$  4.71 [1.70~16.00] ng/mL であった。投与 16 日目に最高血中濃度が 16.00 ng/mL であった 1 例 (症例番号 18) については、血中濃度を上昇させる薬物や飲食物の併用はなく理由は不明であり、有害事象として因果関係を否定できない急性気管支炎がみられたが、対症療法により 23 日目 (抜歯後の感染予防のため 16~20 日目まで投与中止) に回復した。検査については、16 日目に総蛋白減少、血中アルブミン減少、フルクトサミン減少がみられたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。21~43 日目まで 3 mg/日を投与したとき、投与 30 日目に血中濃度が 11.00 ng/mL を示し、尿中蛋白陽性及び血中コレステロールの増加がみられたが、本剤との因果関係は否定された。44~65 日目まで 2 mg/日に減量され、この間 64 日目に因果関係が否定できない血小板の減少がみられたが、130 日目に回復した。

継続投与試験開始後 60 週までの副作用発現例 (17 例) と非発現例 (4 例) における平均血中濃度の中央値 (平均値  $\pm$  標準偏差) はそれぞれ 3.43 (4.23  $\pm$  2.18) 及び 3.85 (3.66  $\pm$  1.16) ng/mL であり、両者で大きな差はなかった。

#### <審査の概略>

##### (1) 腎障害発現と薬物相互作用について

機構は、ループス腎炎そのものが腎障害であること、また本剤は副作用として腎障害を発現することから、主に腎排泄により体内から消失する薬物との併用により、他の適応疾患ではみられなかった薬物相互作用が発現する可能性、また既知の薬物相互作用が増強する可能性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。ループス腎炎の治療においては、ステロイド剤や免疫抑制剤が基礎治療薬として頻用され、また、腎保護作用や尿蛋白減少効果を期待して抗血小板薬、

抗凝血薬、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬等の他、合併症及び長期に併用されるステロイドの副作用である高脂血症、大腿骨頭壊死、骨粗鬆症、糖尿病、感染症、高血圧、胃腸障害などに対する治療薬も併用される。これらのうち、薬物動態が腎機能（クレアチニンクリアランス（CCr））に依存する薬剤は、免疫抑制剤（ミゾリビン、メトトレキサート）、ビスフォスフォネート系製剤（アレンドロン酸など）、ビグアナイド系血糖降下剤（メトホルミンなど）、セフェム系抗生物質及びニューキノロン系製剤（セフジニル、レボフロキサシンなど）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（エナラプリルなど）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ロサルタンなど）、サイアザイド・ループ利尿剤（フロセミドなど）、H<sub>2</sub>受容体遮断薬（ファモチジンなど）、アスピリン類である。しかし、これらの併用薬の薬物動態は臨床用量付近では強い非線形を示さないため、CCr低下がループス腎炎の臨床試験における平均の20%程度であれば、血中濃度の上昇は約25%に留まると予想されること、また有効血中濃度域が狭くないことから、CCr低下による併用薬の血中濃度の上昇は大きな作用増強や副作用発現には繋がらないと推測された。なお、併用薬の中に、代謝阻害などにより本剤の薬物動態に影響を及ぼすことが知られている薬剤はなく、相互作用の結果として本剤の薬物動態に影響を受けることはないと考えている。

機構は、臨床上起こりうるCCr低下の程度から併用薬の血中濃度が最も上昇した場合の相互作用を想定して注意喚起する必要性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LN02）で本剤が投与された26例では、平均で約20%のCCr低下が認められたが、投与開始28週後又は中止時に、85.5%低下した症例（5組1番）をはじめとして、45.7%（6組1番）、44.6%（23組1番）、43.2%（16組1番）のように顕著に低下した症例がみられた。最もCCrが低下した症例では、理論的には併用薬の血中濃度が投与開始前に比べ7倍近く上昇する可能性があるが、腎排泄型である併用薬に起因したと考えられる有害事象は認められていない。また、血清クレアチニンなどの他の腎機能関連パラメータには経時的な変動傾向は特に認められず、CCrが85.5%低下したことを反映する程の重度な腎障害が生じたとは考え難かった。その他の3症例においても、CCr低下に伴う他の腎機能関連パラメータの変動は認められず、併用薬の血中濃度の上昇に起因したと考えられる有害事象はみられなかった。このように、臨床試験成績ではCCr低下による併用薬の血中濃度の上昇は大きな問題とはならなかったが、血中濃度が予測以上に上昇する可能性は否定できないこと、これらの腎排泄型の薬剤の多くは腎での副作用を発現する可能性があること、また腎機能が低下している患者では腎機能障害の発現・増悪のリスクが高いことから、本剤との併用にあたっては頻回に腎機能検査を行うなど十分な観察が必要と考える。よって、以上については添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起するとともに、本剤の投与に際してはループス腎炎の治療法に精通している医師のもとで行うよう注意喚起する予定である。

機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項において注意喚起するとの申請者の回答について妥当であると考えている。しかしながら、ループス腎炎そのものが腎障害であるため、病態進

行により腎機能が低下し易く、併用薬の血中濃度が上昇する可能性が否定できないことから、製造販売後に実施される調査において、併用薬の有無により有害事象のプロファイルに相違が生じないかも含め、慎重に情報収集していく必要があると考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

評価資料として国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1: LN91）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: LN02）及び第Ⅱ相継続投与試験（5.3.5.2-2: LN01）、第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-3: LN03）の4試験成績が提出された。

#### (1) 第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1: 試験番号 LN91<19■■年■■月~20■■年■■月>）

米国リウマチ協会（現 米国リウマチ学会）の診断基準で SLE と診断され、10 mg/日以下のステロイド剤ではコントロールできない16歳以上のループス腎炎患者（目標症例数20例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤3 mg（1 mg カプセルを3カプセル）を1日1回（夕食後）経口投与とされ、投与期間及び主たる評価は28週間とされた（ただし、被験者が希望し再度同意が得られた場合は最長104週間まで投与可能）。なお、投与開始後12週時点で治験責任/分担医師が効果不十分で安全性に問題ないと判断した場合は、4 mg/日を4週間投与して安全性を確認した後に5 mg/日まで増量可とされた。また、副作用が認められた場合には0.5 mg 又は1 mg ずつ適宜減量可とされた。

#### [28週投与の成績]

総投与症例数21例全例が安全性解析対象例であり、そのうち除外基準違反2例、用法・用量違反1例、投与期間不十分〔12週間（71日）未満〕2例の計5例を除く16例が有効性解析対象例とされた。投与量は21例全例が3 mg/日から開始され、76.2%（16/21例）は投与量の変更はなく、増量2例（4 mg/日）、有害事象による減量1例（耐糖能異常等により1 mg/日）、有害事象による休薬後減量2例（下痢、クレアチニン上昇によりいずれも1.5 mg/日）であった。

主要評価項目である腎炎臨床所見（1日尿蛋白量、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス（CCr）、尿中赤血球数、尿中細胞性円柱）の項目別改善度は、投与前値から変化率を算出して、項目別評価基準により評価された。なお、判定が「正常不変」であった症例は集計から除外されており、改善率を算出する際の母数に含まれていない。

1日尿蛋白量<sup>1</sup>の最終時（28週時あるいは投与中止時、以下同）における「中等度改善」以上の改善率は25.0%（4/16例）、「軽度改善」以上の改善は50.0%（8/16例）、「中等度悪化」

<sup>1</sup> 8段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化、判定不能）で評価

以上の悪化は 25.0% (4/16 例) であった。血清クレアチニン<sup>2</sup>は、「軽度悪化」の 1 例を除き、すべて「正常不変」であった。CCr<sup>2</sup>は、「中等度改善」以上の改善は 27.3% (3/11 例)、「軽度改善」以上の改善は 36.4% (4/11 例)、「不変」は 45.5% (5/11 例) であった。尿中赤血球数<sup>2</sup>は、「正常不変」が 9 例と多かったが、「中等度改善」以上の改善は 14.3% (1/7 例)、「軽度改善」以上の改善は 57.1% (4/7 例) であった。尿中細胞性円柱<sup>3</sup>では、「正常不変」が 10 例と多く、「不変」が 83.3% (5/6 例)、「悪化」が 16.7% (1/6 例) で、改善例はなかった。

副次的評価項目である抗 dsDNA 抗体は、「正常不変」が 9 例と多く、「中等度改善」以上は 28.6% (2/7 例)、「軽度改善」以上は 71.4% (5/7 例) であった。また、血清 C3 値 (基準値 84 mg/dL 以上 [検査委託会社: ██████████ の正常値]) は、「中等度改善」以上が 27.3% (3/11 例)、「軽度改善」以上が 72.7% (8/11 例)、「不変」が 27.3% (3/11 例)、「正常不変」が 5 例であり、血清 C3 値 (基準値 60 mg/dL 以上 [厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班の報告における異常低補体の基準値]) では、「正常不変」が 13 例であり、「中等度改善」以上は 1/3 例、「軽度改善」以上は 2/3 例であった。

有害事象 (臨床検査値異常、感染症を含む) は 95.2% (20/21 例) に発現し、死亡例はなく、重篤な有害事象は 3 例 (腸炎、耐糖能異常・血糖 (BS) 上昇・HbA<sub>1c</sub> 上昇・グリコアルブミン上昇・尿糖陽性、くも膜下出血各 1 例) に認められ、腸炎と診断された症例 (症例番号 09) は、調理後 24 時間以上経過した食物を摂取した 2 時間後より腹部症状が発現したこと、くも膜下出血 (症例番号 19) は活動性の SLE に合併した血管炎に伴うものと考えられたことから、治験薬との因果関係は否定されたが、耐糖能異常 (症例番号 13) は、因果関係が否定できない有害事象 (以下、副作用) と判定された。

有害事象による投与中止は 4/21 例 (前胸部痛、下痢、耐糖能異常・血糖 (BS) 上昇・HbA<sub>1c</sub> 上昇・グリコアルブミン上昇・尿糖陽性、くも膜下出血) で、くも膜下出血を除く 3 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも投与中止後に症状は回復又は消失した。

また、有効性解析対象において効果不十分による中止は認められなかったが、有効性評価から除外された 2 例が無効により中止 (症例 20) 又は 28 週で投与終了 (症例 16) された。

副作用 (臨床検査値異常、感染症を含む) は 52.4% (11/21 例) に認められ、主な事象は、脱毛症、不眠症、胃炎、下痢が各 2 件であった。

感染症は 57.1% (12/21 例) 14 件に認められ、副作用は 1 例 2 件 (上気道感染、膣カンジダ症) に認められたものの、いずれも「軽度」であり休薬又は投与継続中に消失した。

臨床検査値異常変動は 55.0% (11/20 例) 33 件に認められ、そのうち副作用は 40.0% (8/20 例) 22 件に認められ、主な事象は、白血球増多 4 件、尿沈渣異常 (白血球) 3 件、リンパ球減少、尿中 NAG 上昇が各 2 件であった。

以上から申請者は、本剤 3 mg (1 mg カプセルを 3 カプセル) の 1 日 1 回 (夕食後) 経口投与の用法・用量において、ループス腎炎に対する本剤の有効性が示唆され、安全性に問題な

<sup>2</sup> 7 段階 (中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、正常不変、判定不能) で評価

<sup>3</sup> 5 段階 (改善、不変、悪化、正常不変、判定不能) で評価

いことが確認されたと考えられる旨を説明した。なお、この用法・用量は、関節リウマチと同様の設定である。

### [継続投与の成績]

28週の投与完了例16例のうち、再同意の得られた13例が28週以降の継続試験に移行し、全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

投与量は13例全例が3 mg/日から投与が開始され、そのうち46.2% (6/13例) で投与量は変更されず、増量1例 (最終時4 mg/日)、増量後有害事象による休薬1例 (上気道感染；最終時4 mg/日)、有害事象による減量5例 (下痢、白血球減少、高血圧、血中濃度高値等；最終時1.5 mg/日、2.5 mg/日各1例、2 mg/日3例) であった。また、投与期間 (休薬を含む) (平均値±標準偏差、最小～最大) は、687.7±127.8日 (266～739日) であった。

継続投与した13例のうち投与中止例は2例 (腎炎症状悪化1例 [266日目]、患者転院1例 [672日目]) であった。また、服薬率が観察時期によっては75%以上90%未満となった症例が1例認められたが、その他の症例では90%以上であった。

最終時 (≦104週時) までの腎炎臨床所見の項目別改善度 (第Ⅱ相試験 (LN91試験) の投与前値からの変化率) は、1日尿蛋白量における「中等度改善」以上の改善は46.2% (6/13例) で、「軽度悪化」以上の悪化は15.4% (2/13例) であり、血清クレアチニンは、不変～中等度悪化で推移した1例を除き、すべて「正常不変」であった。また、CCrにおける「中等度改善」以上の改善は25.0% (2/8例) で、「軽度悪化」が25.0% (2/8例) であった。尿中赤血球数は「正常不変」が7例、「中等度改善」以上の改善は16.7% (1/6例)、「軽度悪化」以上の悪化は66.7% (4/6例) であった。尿中細胞性円柱は「正常不変」が6例、「改善」は42.9% (3/7例)、「悪化」は28.6% (2/7例) であった。

抗dsDNA抗体は「正常不変」は7例で、「中等度改善」以上の改善は50.0% (3/6例)、「著明悪化」は16.7% (1/6例) に認められた。血清C3値 (84 mg/dL以上) は、「正常不変」は3例で、「軽度改善」以上の改善は90.0% (9/10例) であり、血清C3値 (60 mg/dL以上) では「正常不変」が11例で、「軽度改善」以上の改善が2例であった。

有害事象 (臨床検査値異常、感染症を含む) は13例全例に認められたが、死亡例はなかった。28週以降に認められた重篤な有害事象は腸炎1例 (症例番号10) であり、休薬により軽快したが、同量の投与再開で再発したため、本剤との因果関係は否定されていない。

副作用のうち随伴症状は、28週以前で46.2% (6/13例) 13件、28週以降で46.2% (6/13例) 6件、感染症は、28週以前で7.7% (1/13例) 2件、28週以降で23.1% (3/13例) 3件、臨床検査値異常変動は、28週以前で38.5% (5/13例) 7件、28週以降で38.5% (5/13例) 8件であり、28週以降に2件以上で認められた主な事象は、下痢2件、 $\gamma$ -GTP上昇2件、尿沈渣異常 (白血球数増加) 2件であった。

以上より申請者は、本剤は慎重な観察・検査を行い適切な処置を講じることにより、長期投与しても安全性に大きな問題を生じることがない旨を説明した。

(2) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: 試験番号 LN02<20 年 月~20 年 月>)

米国リウマチ協会 (現 米国リウマチ学会) の診断基準で SLE と診断され、10 mg/日以上 のステロイド剤単独でコントロールできない 16 歳以上のループス腎炎患者 (目標症例数 1 群 32 例、計 64 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検 並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 3 mg (1 mg カプセルを計 3 カプセル) 又はプラセボを 1 日 1 回、夕 食後に経口投与とされ、投与期間は 28 週間と設定された。

総投与症例数 63 例 (本剤群 28 例、プラセボ群 35 例) 全例が、安全性解析対象及び有効性 の FAS (Full Analysis Set) であり、投与期間不十分 [12 週 (71 日) 未満]、主要評価項目 データ欠測等 11 例を除く 52 例 (本剤群 24 例、プラセボ群 28 例) が PPS (Per Protocol Set) であった。

主要評価項目である FAS におけるループス腎炎の活動性所見 (1 日尿蛋白量、尿中赤血球 数、血清クレアチニン、抗 dsDNA 抗体、補体 [C3]) の合計スコアの投与前値 (-31~1 日 目) からの変化率は、本剤群  $-32.9 \pm 31.0\%$ 、プラセボ群  $2.3 \pm 38.2\%$  であり (ただし、主要 評価項目に関するデータが欠測した 2 例 (各群 1 例) を除く)、両群間に統計学的有意差が認められた ( $p < 0.01$ 、対応のない t 検定)。また、PPS においても FAS の結果と同様であった。

副次的評価項目である疾患活動性の各項目における最終時 (28 週あるいは中止時) の変化 率 (平均値  $\pm$  標準偏差) は、1 日尿蛋白量で本剤群  $-35.8 \pm 35.7$ 、プラセボ群  $8.6 \pm 52.2$  であり、両群間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ 、Mann-Whitney の U 検定、以下同)。尿中赤血 球数は、本剤群  $-45.0 \pm 55.0$ 、プラセボ群  $-19.7 \pm 106.2$ 、血清クレアチニンは、本剤群  $0.0 \pm 0.0$ 、プラセボ群  $21.4 \pm 99.4$  といずれも投与前に正常値を示した症例が比較的多く、投与後 もほとんど変動はなく、両群間に有意差は認められなかった (それぞれ  $p=0.912$ 、算出せず)。 抗 dsDNA 抗体値は、本剤群  $-56.0 \pm 47.9$ 、プラセボ群  $-22.2 \pm 46.1$  であり、補体 C3 値 (84 mg/dL 以上を正常値とする) は、本剤群  $-52.4 \pm 43.6$ 、プラセボ群  $3.2 \pm 81.7$  であり、いずれ も両群間に有意差が認められた (それぞれ  $p=0.045$ 、 $p=0.013$ )。

有害事象 (臨床検査値異常、感染症を含む) は、本剤群 96.4% (27/28 例)、プラセボ群 97.1% (34/35 例) に認められ、死亡例はプラセボ群で 1 例 (急性心不全疑いによる突然死) に認め られた。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群 4 例 (急性心筋梗塞 2 例、感染性腸炎 1 例、 蜂巣炎 1 例)、プラセボ群 2 例 (クラミジア性骨盤内炎症性疾患・細菌性膣炎 1 例、ループス 腎炎の悪化・胸水・心嚢液貯留・血中アルブミン減少・尿中蛋白陽性 1 例) で、本剤群の感染 性腸炎以外はいずれも因果関係が否定されていない。本剤群で認められた急性心筋梗塞 2 例の うち 1 例は、4 歳男性 (症例番号 13-01) で、投与開始後 168 日目 (直近<服薬後 17.92 時 間>の血中濃度 9.9 ng/mL) に、他の 1 例は 3 歳男性 (症例番号 33-01) で、102 日目に感 冒症状で本剤の投与を中止し、105 日目 (直近<85 日目>の血中濃度 3.6 ng/mL) に急性心 筋梗塞の所見が認められた。

有害事象による中止例は、本剤群 5 例（急性心筋梗塞 2 例、薬疹、皮疹、血糖値上昇、各 1 例）、プラセボ群 4 例（急性心不全疑いによる突然死、スティーブンス・ジョンソン症候群の疑い、ループス腎炎の悪化、血中尿素増加・血中クレアチニン<sup>†</sup>増加、各 1 例）であり、いずれも因果関係は否定されなかったが、プラセボ群の突然死以外は全て投与中止後に回復している。

副作用（臨床検査値異常、感染症を含む）は、本剤群 96.4%（27/28 例）、プラセボ群 97.1%（34/35 例）に認められ、主な事象（臨床検査値異常、感染症を除く）は、本剤群で悪心 14.3%（4/28 例）、急性心筋梗塞、片頭痛、高血圧が各 7.1%（2/28 例）であり、プラセボ群で高血圧 8.6%（3/35 例）であった。

また、感染症は、本剤群 57.1%（16/28 例）25 件、プラセボ群 57.1%（20/35 例）32 件に認められ、本剤群ではプラセボ群に比べて軽度の事象が少なく、発現した事象の多くは中等度であった。副作用は、本剤群 35.7%（10/28 例）14 件、プラセボ群 37.1%（13/35 例）22 件に認められ、本剤群のみに発現した事象は、ウイルス性上気道感染、インフルエンザ、歯髄炎、ウイルス性胃炎、感染性腸炎、膿尿、膀胱炎、毛包炎、蜂巣炎、単純ヘルペスが各 1 例であった。

臨床検査値異常変動は、本剤群 71.4%（20/28 例）65 件、プラセボ群 68.6%（24/35 例）95 件に認められ、副作用は、本剤群 57.1%（16/28 例）49 件、プラセボ群 48.6%（17/35 例）55 件で、主な事象は、本剤群で NAG 増加 25.0%（7/28 例）、血中ブドウ糖増加 14.3%（4/28 例）、尿中ブドウ糖陽性 10.7%（3/28 例）、尿中  $\beta_2$  ミクログロブリン増加 10.7%（3/28 例）であり、プラセボ群で NAG 増加 17.1%（6/35 例）、尿中  $\beta_2$  ミクログロブリン増加 17.1%（6/35 例）、血中ブドウ糖増加 2.9%（1/35 例）であった。

CCr の投与前値からの変化率の中央値（mL/分）は、12 週後で本剤群 -24.5、プラセボ群 4.6、最終時で本剤群 -22.0、プラセボ群 -1.4 であり、いずれも両群間に有意差が認められた（それぞれ  $p=0.003$ 、 $p=0.023$ 、Mann-Whitney の U 検定）。また、本剤群における CCr の低下は 22 例に認められ、そのうち 2 例は本剤との因果関係が否定されなかったが、いずれも投与終了（中止）後に回復した。

以上から申請者は、本剤がステロイドだけでは治療困難で、活動性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者に対して、腎機能の長期予後改善につながる効果を示すことが確認されたと考える旨を説明した。

### (3) 第 II 相試験（継続）（5.3.5.2-2、5.3.5.2-2.1: 試験番号 LN01<20██年██月～現在実施中>）

第 II 相試験（LN91 試験）の 104 週間の投与を終了し、継続投与を希望し、医師が更なる長期投与を必要とした患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 II 相試験（LN91 試験）完了時の用量を 1 日 1 回、夕食

<sup>†</sup> 機構注：有害事象においては、MedDRA 用語である「血中クレアチニン」と記載し、評価項目としては「血清クレアチニン」と記載

後に経口投与とされ、医師の判断により 5 mg/日を上限として適宜増減可能とされた。なお、投与期間は 20 年 月まで ( )まで) と設定され、本審査中に 20 年 月にカットオフされた中間集計の成績が提示された。

第Ⅱ相試験 (LN91 試験) で 104 週間の投与を完了した 11 例のうち、2 例 (高血圧悪化及び症状の寛解各 1 例) を除く 9 例が本継続試験に移行し、全例が有効性及び安全性解析対象とされた。なお、本試験における投与中止は 5 例に認められ、中止理由は、有害事象 2 例、妊娠 1 例、腎移植等の外科的治療又は併用禁止薬剤等による治療 1 例 (本継続試験開始 169 日目)、担当医の異動 1 例 (本継続試験開始 569 日目) であった。

服薬率は、休薬のため 48 週後に 50%未満となった 1 例、妊娠のため最終時に 75%以上 90%未満となった 1 例以外は 90%以上であった。

投与期間 (休薬を含む) の平均値±標準偏差 (最小～最大) は 878.8±428.6 日 (169～1316 日) であった。

全例で第Ⅱ相試験 (28 週以降最長 104 週) 完了時点の用量 (4 mg/日 1 例、3 mg/日 4 例、2.5 mg/日 1 例、2 mg/日 2 例、1.5 mg/日 1 例) から投与が開始され、そのうち 3 例では投与量の変更はなく、投与量の変更があった 6 例のうち、増量 2 例、有害事象による減量及び中止が各 1 例、有害事象による休薬後再開が 2 例であった。

最終時 (中間集計のため、各症例の最終観察データを「最終時」と表示) の腎炎臨床所見の項目別改善度 (第Ⅱ相試験 (LN91 試験) の投与前値からの変化率) について、1 日尿蛋白量は「中等度改善」以上の改善は 55.6% (5/9 例) で、悪化例は認めなかった。血清クレアチニンは、「正常不変」が 8/9 例で、1 例 (投与後 152 週) に「軽度悪化」を認めたが、当該症例はその後も投与継続中である。CCr は、「正常不変」が 1 例、「軽度改善」以上の改善は 57.1% (4/7 例)、「軽度悪化」以上の悪化は 28.6% (2/7 例) 認められた。尿中赤血球数は、「正常不変」が 6 例、「軽度改善」以上の改善が 1 例、「軽度悪化」以上の悪化が 2 例であった。尿中細胞性円柱では、「正常不変」3 例で、「改善」50.0% (3/6 例)、「不変」16.7% (1/6 例)、「悪化」33.3% (2/6 例) であった。

抗 dsDNA 抗体は「正常不変」は 4 例で、「中等度改善」以上の改善は 80.0% (4/5 例) で、「悪化」は認めなかった。血清 C3 値 (84 mg/dL 以上) は、「正常不変」は 1 例で、「軽度改善」以上の改善は 87.5% (7/8 例) であり、血清 C3 値 (60 mg/dL 以上) では「正常不変」が 7 例で、「中等度改善」が 2 例であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動、感染症を含む) は 8/9 例 (88.9%) に認められ、死亡例及び重篤な有害事象はなかった。有害事象による投与中止は 2/9 例 (高度の鼻咽頭炎、中等度のグリコヘモグロビン増加) で、いずれも副作用と判定され、本剤の投与中止により、鼻咽頭炎は回復したが、グリコヘモグロビン増加は回復しなかった。

副作用 (感染症、臨床検査値異常変動を含む) は 7/9 例 (77.8%) に発現し、主な事象 (感染症、臨床検査値異常を含む) は、下痢、浮動性めまい、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加、鼻咽頭炎 (各 2 件) であった。

以上より申請者は、104 週以上においても本剤による有効性が示唆され、安全性についても大きな問題が認められなかった旨を説明した。

#### (4) 第Ⅲ相継続投与試験 (5.3.5.2-3.1: 試験番号 LN03<20■■年■■月～現在実施中>)

第Ⅲ相試験 (LN02) に参加し、本剤による継続治療を要望する患者 (目標最大症例数 64 例) を対象に、本剤の長期投与の有効性と安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 回 3 mg (1 mg カプセルを 3 カプセル) を 1 日 1 回夕食後に経口投与とし、3 mg/日を上限に適宜減量可とされ、投与期間は最長 20■■年■■月まで (■■■■まで) と設定され、本審査中に 20■■年■■月にカットオフされた中間集計の成績が提示された。

第Ⅲ相試験の総投与症例数 63 例 (本剤群 28 例、プラセボ群 35 例) のうち、第Ⅲ相試験の中止 18 例 (本剤群 8 例、プラセボ群 10 例) 及び投与完了したが有害事象の発現 (耐糖能異常)、症状の改善が認められない等の理由による 4 例の計 22 例 (本剤群 10 例、プラセボ群 12 例) を除く、41 例 (本剤群 18 例、プラセボ群 23 例) が本試験に移行した。本中間集計では 20■■年■■月の時点で投与期間が 6 カ月に満たない 12 例を除く 29 例 (本剤群 13 例 [以下、本剤/本剤群]、プラセボ群 16 例 [以下、プラセボ/本剤群]) が、有効性及び安全性評価対象とされた。なお、20■■年■■月■■日時点での投与継続例は 16 例 (本剤/本剤群 9 例、プラセボ/本剤群 7 例) で、13 例 (本剤/本剤群 4 例、プラセボ/本剤群 9 例) が中止し、主な中止理由は有害事象による中止及び治験参加の撤回であった。

また、本試験への移行は第Ⅲ相試験の症例固定が終了した後に開始されたため、治験薬の非投与期間 (平均値±標準偏差 [範囲] ; 本剤/本剤群 (13 例) 53.9±13.3 日 [35~84 日]、プラセボ/本剤群 (16 例) 42.9±18.5 日 [14~84 日]) が発生し、全 29 例における平均投与期間 (範囲) は、196.3±110.0 日 (13~417 日) であった

用量は全例に本剤 3 mg/日が投与されたが、9 例に用量変更 (休薬を除く) が行われ、有害事象による減量が 7 例 (うち 6 例は 3→2mg/日の減量)、血中濃度高値による減量及び過量投与 (嘔気改善を期待した患者が 1 回のみ 16 mg を服用したが、過量投与による副作用はみられていない) が各 1 例であった。

疾患活動性合計スコアの継続試験開始時から最終時までの変化率 (平均値±標準偏差) は、 $-29.9 \pm 46.4\%$  (95%信頼区間 [-47.5%, -12.2%]) であり、継続試験開始時に比し有意に減少していた ( $p=0.002$ 、対応のある t 検定、以下同)。また、投与群別では、本剤/本剤群で  $-34.5 \pm 51.4\%$  (95%信頼区間 [-65.6%, -3.5%])、プラセボ/本剤群で  $-26.1 \pm 43.3\%$  (95%信頼区間 [-49.2%, -3.0%]) であり、いずれも継続試験開始時に比し有意に減少していた (それぞれ  $p=0.032$ 、 $p=0.029$ )。

有害事象 (臨床検査値異常変動、感染症を含む) は 29 例全例に認められたが、死亡はなく、重篤な有害事象は 5/29 例 9 件 (尿中蛋白陽性 2 件、急性ストレス反応、過量投与、感染性腸炎、血中クレアチニン増加、SLE、血中アルブミン減少、総蛋白減少 [各 1 件]) に認められ、感染性腸炎、血中クレアチニン増加を除いて本剤との因果関係は否定された。

有害事象による投与中止は 8 例（過量服用、頭痛及び高血圧、口内炎、感染性腸炎及びリンパ球百分率減少、下痢及び血中クレアチニン増加・尿中  $\beta_2$  ミクログロブリン増加・ $\beta_2$  ミクログロブリン増加、血中クレアチニン増加、急性ストレス反応によるレンドルミン®の過量服用及び血中クレアチニン増加、原疾患の悪化及び血中アルブミン減少・総蛋白減少・尿中蛋白陽性が各 1 例）で、原疾患の悪化及び急性ストレス反応によるレンドルミンの過量投与を除く 6 例は本剤の副作用であったが、口内炎及びリンパ球百分率減少を除き投与中止後に回復した。

副作用（臨床検査値異常変動、感染症を含む）は 25/29 例（86.2%）に認められ、主な事象（感染症を除く）は、尿中  $\beta_2$  ミクログロブリン増加 10 例、NAG 増加 8 例、血中クレアチニン増加、血中尿酸増加、 $\beta_2$  ミクログロブリン増加（各 5 例）、白血球数増加、 $\gamma$ -GTP 増加、高血圧（各 3 例）、下痢、胃炎、嘔吐（各 2 例）であった。

また、感染症は 17/29 例（58.6%）に認められ、そのうち 13/29 例（44.8%）が副作用とされ、主な事象は鼻咽頭炎、上気道の炎症、膀胱炎であった。なお、感染症の程度は、「高度」とされた感染性腸炎 1 件を除き、いずれも「軽度」又は「中等度」であった。

CCr の最終時（ $\leq 60$  週）の平均値 $\pm$ 標準偏差（中央値）は、 $95.1 \pm 35.5$  mL/分（93.6mL/分）であり、継続試験開始時の  $102.3 \pm 52.7$ mL/分（89.7mL/分）に対し有意な変動ではなかった（ $p=0.422$ 、Wilcoxon の符号付順位和検定）。

表 3 クレアチニンクリアランスの実測値の推移

		比較試験 開始時	比較試験 終了時	継続試験 開始時	最終時 (最長 60 週)
本剤/本剤群	13 例	$112.6 \pm 44.3$	$80.9 \pm 28.0$	$102.5 \pm 63.6$	$94.9 \pm 43.9$
			$p=0.006$	$p=0.110$	$p=0.057$
プラセボ/本剤群	16 例	$107.5 \pm 60.7$	$98.3 \pm 28.0$	$102.2 \pm 44.1$	$95.4 \pm 28.0$
			$p=0.860$	$p=0.528$	$p=0.629$
合計	29 例	—	—	$102.3 \pm 52.7$	$95.1 \pm 35.5$
				—	$p=0.422$

比較試験開始時（合計は継続試験開始時）との比較（Wilcoxon の符号付順位和検定）。なお、最終時のデータとしてプラセボ/本剤群 1 例のデータ欠測のため、最終時はプラセボ/本剤群 15 例、合計 28 例による集計。

以上より申請者は、継続試験移行後も本剤による改善効果は維持され、安全性において CCr の低下の程度は大きなものではなく、かつ可逆的であると考えられる旨を説明した。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の臨床上的位置づけについて

機構は、ループス腎炎の標準的治療体系の現状と本剤の位置づけについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ループス腎炎は、SLE を基礎疾患に有する患者に認められる腎の炎症性疾患で、糸球体硬化・線維性半月体形成等の慢性化病変を経て腎機能が低下し、最終的には腎不全や血液透析あるいは死亡の経過をたどる重篤な疾患である。腎生検組織像に基づく WHO 分類（糸球体病変の局在や炎症の程度により I～VI 型）により病型が分類

されており(野島美久, *内科* 2004; 94: 107-10、榎野博史, *日本内科学会雑誌* 1999; 88: 522-6、香美祥二, *小児内科* 2003;35:905-8)、IV及びV型ではネフローゼを呈することが多く、IV型では予後が悪いことが知られている。ループス腎炎に対しては、SLEに伴う免疫異常を是正し、腎機能を維持するため免疫学的活動性、腎組織所見、尿蛋白などの腎炎所見の改善を目指してステロイドを主体とした薬物治療が行われるが、活動性が高くステロイドが無効又は効果が不十分な症例、副作用のためステロイドの増量あるいは長期投与が困難な症例、再発が懸念されるステロイドの減量が困難な症例などに対して、免疫学的活動性をより強力にコントロールする目的で免疫抑制剤が併用されている。本邦でループス腎炎の効能・効果を有している薬剤はミゾリビンのみであるが、ミゾリビンの改善効果は十分ではないことから(本間光夫他, *臨床医薬* 1989; 5: 795-824)、シクロスポリンやシクロフォスファミド(CPA)、アザチオプリン(AZA)、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)などの免疫抑制剤の使用が考慮されている状況である。このことから、新たな免疫抑制剤の存在価値は高く、本剤は免疫抑制剤によるループス腎炎治療の選択肢の一つとして位置付けられる。

機構は、ループス腎炎治療における寛解導入及び維持療法について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ループス腎炎における標準的治療として、十分整理されたものではないものの、寛解導入療法と維持療法という段階的治療概念が近年普及しつつあり、寛解導入療法の急性期では、ステロイドやCPA大量投与(パルス療法含む)などの初期治療が行われ、維持期に向う寛解導入過程や維持期では、ステロイド抵抗性かつ免疫異常を有する患者にはAZA等が用いられており、本剤はAZAに類似した時期に用いられると考えられる。国内で実施した臨床試験は、治験開始前12週間にステロイドパルス療法又は治験開始前6カ月間にCPAパルス療法を行った患者は除外し、急性期の治療は終えたものの、完全に疾患活動性が抑え切れていない患者を対象としており、疾患活動性が非常に高い状態のループス腎炎患者における本剤の有効性及び安全性に関するエビデンスは得られておらず、急性期で活動性の高い状態におけるループス腎炎の寛解導入に本剤は適応とならないと考える。

機構は、急性期ループス腎炎の寛解導入療法として本剤を用いることについて、本試験に組み入れられた症例の疾患特性を考慮すると、現時点で十分な根拠が得られていないと判断し、その適応から除外するとして申請者の回答を妥当なものと判断した。

## (2) 有効性について

### ① 主要評価項目の妥当性について

機構は、第Ⅲ相試験(LN02試験)の主要評価項目とされた合計スコアとループス腎炎における真のエンドポイント(腎不全、透析への移行阻止)との関係及びサロゲートエンドポイントとしての妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ループス腎炎は患者のQOLを大きく損なう重篤な疾患であり、ループス腎炎治療薬の有効性評価の真のエンドポイントは腎不全や透析への移行を阻止することであるが、腎不全や血液透析への移行率は高くなく、また移行までには長い年月を

要することから、これらをエンドポイントとした治験の実施は極めて困難である。そのため本剤の開発においては、厚生省特定疾患研究班業績における SLE の病態別治療指針（市川陽一他、厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班 平成 2 年度研究報告書 1991: 17-25）や過去に実施された臨床試験（Boumpas DT. *et al.*, *Lupus* 1998; 7: 622-9、本間光夫他、*リウマチ* 1994; 34: 616-27）において有効性評価の指標とされ、ループス腎炎の予後を予測する際の重要な指標と考えられた項目のうち、腎炎の指標と免疫学的活動性の指標を用いて疾患の活動性を総合的に判定することとした。専門医（XXXXXXXXXX）  
XXXXXXXXXX他)の指導、助言、議論を経て、「1 日尿蛋白量」、「尿中赤血球数」、「血清クレアチニン」、「抗 dsDNA 抗体」及び「補体 (C3)」の 5 項目をそれぞれ 4 段階にスコア化し、合計したスコアの変化率を主要評価項目と設定した。

機構は、合計スコアの 5 項目には、投与前後の検査値が正常不変であった項目が多く含まれていた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相試験では、患者選択基準を「1 日尿蛋白量又は尿中赤血球数のどちらかに活動性があること、かつ抗 dsDNA 抗体又は補体 (C3) のどちらかに活動性があり、合計スコアが 3 以上の症例」としていた。副作用の懸念から除外基準として「血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上の症例」を設定し、腎機能が高度に悪化している症例を除外していたことにより、結果的に 1 日尿蛋白量と C3 に異常を呈している症例が多く組入れられることとなり、血清クレアチニン、尿中赤血球数、抗 dsDNA 抗体では投与前のスコアが 0 (正常) の症例が、それぞれ 85.7% (24/28 例)、60.7% (17/28 例)、50.0% (14/28 例) 組入れられることとなった。その結果、1 日尿蛋白量及び C3 の改善が合計スコアの変化率に大きく寄与することとなった。

機構は、ループス腎炎の予後改善に対して、この 5 項目は臨床的に等価な指標であるといえるのか、さらに本剤群 -32.9% とプラセボ群 2.3% の変化率の差に対する臨床的な意味について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。5 項目のスコア化に関する根拠は十分とは言えず、各スコア 1 あたりの臨床的意義について明確な説明は困難であるが、本剤群とプラセボ群との差の臨床的意味については、1 日尿蛋白量が 1 g/日未満に低減すること (スコア 3→2→1→0) 及び C3 が 60 mg/dL 以上に増加すること (スコア 3→2→0) が、ループス腎炎患者の長期的予後を改善するうえで重要とされていること (Fraenkel L. *et al.*, *J Rheumatol* 1994; 21: 2052-7) から、両パラメータでこれらを基準とした改善が得られているか最終時の合計スコア変化率の中央値 (-33.3%) で層別した。その結果、中央値を上回る症例 [本剤群 66.7% (18/27 例)、プラセボ群 14.7% (5/34 例)] では、1 日尿蛋白量が 1 g/日未満に低減した症例が本剤群で明らかに多く (本剤群 12 例、プラセボ群 1 例)、中央値に至らなかった症例では、1 日尿蛋白量が 1 g/日未満に低減した症例はみられなかった。また、中央値を上回る症例で、C3 が 60mg/dL 未満から 60 mg/dL 以上に増加した症例 (スコア 3→2→0) は少数 (本剤群 1 例、プラセボ群 2 例) で、他の 20 例 (本剤群 17 例、プラセボ群 3 例) は、投与開始時から 60 mg/dL



連を強く示唆していると考え、「1 日尿蛋白量」及び「免疫学的活動性」の改善度によって評価可能であると考え。

機構は、本試験においては、本剤の有効性の判定に腎生検による組織像の検討が必ずしも有用でないとの回答を理解するが、本剤投与に際しては組織型に留意し、本剤の有効性が期待出来ない組織型に本剤が投与されることがないように注意喚起するとともに、ループス腎炎の治療法に十分精通している医師の判断に従って腎生検の適切な実施を検討する必要があると考える。

### ③ ステロイドの減量効果について

機構は、臨床試験におけるステロイド剤投与量（プレドニゾロン換算（mg/日）；平均値±標準偏差）が、第Ⅱ相試験（LN91）の 28 週時（最終時）で  $15.8 \pm 5.7 \rightarrow 13.8 \pm 4.7$ （投与前→最終時）、第Ⅲ相試験（LN02）の 28 週時では本剤群  $14.5 \pm 4.1 \rightarrow 13.5 \pm 3.3$ 、プラセボ群  $14.0 \pm 4.8 \rightarrow 13.3 \pm 3.8$  であり、ステロイドの減量効果が示されていない理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の臨床試験では、ループス腎炎の症状や検査値（スコア）等によるステロイド減量基準を設定しておらず、医師の判断により個々の症例の状態をもとに、再燃の懸念や症状の改善を優先した対応を行うこととしていた。また、ステロイドの減量後は再増量しない旨を治験実施計画書に規定していたことから、減量の可否がより慎重に判断された可能性が推察される。また、通常ステロイドが減量されるのは症状改善が得られてからであり、28 週間の投与期間ではステロイドの減量効果を評価するに至らなかった可能性があると考え。長期の継続投与でみると、第Ⅱ相試験（LN91）の 28 週以降 104 週までの継続投与において、ステロイドが減量された症例は 13 例中 9 例（奏功による減量 8 例、副作用回避による減量 1 例）であり、13 例におけるステロイド投与量の中央値は、投与前 15.0 mg/日から、28 週後 12.5 mg/日、52 週後 11.3 mg/日、104 週後には 10.0 mg/日であった。104 週以降（LN01）も継続投与を受けた 9 例中 3 例ではさらに減量され（奏功による減量 2 例、副作用（血糖上昇）による減量 1 例）、この 3 例の第Ⅱ相試験（LN91）開始時から通算で 4 年以上経過後のステロイド投与量の推移は、それぞれ  $15 \rightarrow 7.5$  mg/日、 $7.5 \rightarrow 5.0$  mg/日、 $20 \rightarrow 5$  mg/日であり維持量（5～15 mg/日）まで減量されていた。また、第Ⅲ相継続投与試験（LN03）に移行した本剤群 13 例におけるステロイド投与量（中央値）は、第Ⅲ相試験（LN02）の開始時 15.0 mg/日であり終了時（最終時）も 15.0 mg/日であったが、継続試験移行後は漸減され 28 週経過後（通算 56 週後）には 12.0 mg/日（11 例）まで減量された。このように、ステロイドの減量について、盲検下の第Ⅲ相試験（28 週）では明確ではなかったが、長期の継続投与においてはステロイドの減量効果が示されたと考える。

機構は、継続投与試験移行後にステロイド減量が行われた症例が認められているものの、評価可能な症例数が少なく、また、第Ⅲ相継続投与試験（LN03）では、症例固定のため第Ⅲ相試験からの移行までに非投与期間が設けられていたことから、本剤のステロイド減量効果につ

いて否定するものではないが、明確になっているとは言い難いと考え。一般に、長期投与時には薬剤に対する忍容性があり効果が認められる症例のみが評価される傾向にあることから、ステロイド減量効果については製造販売後に確認する必要があると考える。

### (3) ループス腎炎以外の SLE 患者について

機構は、ループス腎炎以外の SLE 患者に本剤が投与される可能性がないか申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ループス腎炎に対する第Ⅲ相試験 (LN02 試験) では、副次的評価項目として SLEDAI (SLE 疾患活動性指数) を設定しているが、SLEDAI の項目のうち「ループス腎炎以外の SLE の臨床症状」の項目 (けいれん、精神病、器質的脳障害、視力障害、脳神経障害、ループス頭痛、脳血管障害、血管炎、関節炎、筋炎、新たな発疹、脱毛、粘膜潰瘍、胸膜炎、心膜炎、発熱、血小板減少、白血球減少) については、本剤投与前にその症状を有していた症例はごくわずかであり、「ループス腎炎以外の SLE の臨床症状」に効果があることを評価するに足る成績は得られていない。また、第Ⅱ相試験 (LN91 試験) でもループス腎炎以外の SLE の臨床症状を有する症例が 5 例以下と少なかったことから、ループス腎炎以外の SLE の臨床症状に対する効果は評価できないと考え、本剤の適応疾患はループス腎炎に限定することが妥当と考える。

さらに機構は、本剤がループス腎炎以外に投与されないための方策について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。臓器障害を伴わない SLE 患者には本剤の必要性が低いことを十分認識するループス腎炎の治療に精通した医師のみに本剤を使用させる必要があることから、添付文書の「重要な基本的注意」において注意喚起する。

機構は、提示された臨床試験において、ループス腎炎以外の臓器障害に対する有効性と安全性について検討されていないこと、ループス腎炎以外の SLE の臨床症状を有する症例が少ないことから、効能をループス腎炎に限定するとして申請者の回答は妥当なものとして判断した。

### (4) 用法・用量について

#### ① 関節リウマチと同じ用法・用量とする妥当性について

機構は、ループス腎炎患者に対する本剤の用法・用量を関節リウマチと同様とした理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ループス腎炎 (SLE 自然発症モデルマウス) 及び関節リウマチ (マウスコラーゲン関節炎) の両病態動物モデルにおいて、ほぼ同様の投与量で同程度の有効性を示した (Takabayashi K *et al.*, *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 51: 110-7、Takagishi K *et al.*, *Transplant Proc* 1989; 21: 1053-5)。さらに、関節リウマチと同じ用法・用量 (3 mg の 1 日 1 回投与) を用いた第Ⅱ相試験 (LN91) 及び第Ⅲ相試験 (LN02) において、ループス腎炎に対する有効性及び安全性が確認された。また、継続試験も含めたループス

腎炎患者における本剤の全血中濃度の最高値（55例）は、 $6.36 \pm 2.65$  ng/mL（平均値±標準偏差）であり、関節リウマチ患者（第Ⅲ相比較試験）における1回3mg投与時の投与後12時間の最高血中濃度 $5.7 \pm 3.4$  ng/mLと大差がなかったことから、3 mg/日では血中トラフ濃度が高く維持される傾向はなく、またループス腎炎は希少疾病でありその患者数も限られていることから、関節リウマチの場合と同じ用法・用量とすることで、関節リウマチの安全性に関する情報が重要なサポートデータとなり得ると考えた。さらに第Ⅱ相試験では、3 mg/日で十分な有効性が得られない可能性も考えられたため、安全性に問題がないと医師が判断した場合には、関節リウマチ及び乾癬における検討で重篤な副作用が認められなかった5 mg/日を上限として増量可能と設定したが、増量が必要と判断された症例は少なかった（有効性解析対象例16例中1例）ことから、3 mg/日は十分な有効性が期待できる用量であると考えた。なお、3 mg/日より低用量については検討していない。本剤の適応対象はステロイド抵抗性の患者であり、他に替わるべき治療がないことも考慮すると、安全性上許容できる上限量の投与群の選択が望ましく、他方、長期安全性の観点からは、有効性が認められる最小用量での投与が望ましいと考えることから、有効性が確認された用量が漫然と投与されることがないように、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で「ループス腎炎では、本剤により十分な効果が得られた場合には、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」旨を注意喚起することとしている。

機構は、本剤の既知の副作用として腎機能障害が知られていることから、腎の炎症性疾患であるループス腎炎におけるリスク・ベネフィットの関係については、特に慎重に検討すべきであるが、提出された臨床試験で本剤が投与された全65例中約90%の症例が28週までは3 mg/日、約80%の症例では28週以降1年（52週）まで3 mg/日が投与され、安全性に特段の問題が認められていないことから、用量を3 mg/日とすることに異論はないと考える。

機構は、3 mg/日未滿に減量された症例が継続試験に少数例確認されているが、減量の理由が有害事象等のためであることから、「十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量する」場合の判断基準及び減量のタイミングについて、臨床症状、腎機能（尿蛋白量）、ステロイド投与量との関係を明確にした上で説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験において、十分な効果発現により本剤が減量された症例はないため、本剤の減量タイミングを示す適切なデータは存在しないが、免疫学的活動性（抗DNA抗体値、血清補体値）、腎組織所見、尿蛋白などの腎炎所見の改善を目指した治療が行われることにより免疫学的活動性が是正され安定すること、1日尿蛋白量が1g以上と1g未滿の患者ではその長期予後（腎生存率及び生存率）が大きく異なるため（Fraenkel L. *et al.*, *J Rheumatol* 1994; 21: 2052-7）1日尿蛋白量として1g以下に保つことが本剤の減量の重要な判断基準の一つとなり得ると考える。ただし、これらの指標が改善し安定した際には、本剤の減量前にステロイドの減量が考慮される可能性が高い。医療現場では、副作用への懸念から、維持量の目標は10 mg/日以下とされている。したがって、本剤の減量を考える場合、ステロイド投与量が10 mg/日以下まで減量されていることが前提であり、ステロイド減量後

も病勢が安定し疾患活動性の各項目の検査所見を検討した上で、本剤の減量が考慮されるもの  
と考える。

機構は、申請者の回答を概ね了承するが、有害事象による減量も含め、減量時における安全  
性及び有効性、減量や中止のタイミング等については、製造販売後調査において確認する必要  
があると考え。用法・用量の妥当性、本剤の減量や中止のタイミング等については、専門協  
議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

## ② 血中濃度による用量調節の要否について

機構は、血中濃度を指標とした用量調節の要否について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性の観点からは、第Ⅲ相試験 (LN02) の本剤群で、  
血中濃度の平均値が 5 ng/mL 未満の症例と 5 ng/mL 以上の症例で層別した最終時 (≤28 週)  
合計スコア変化率、1 日尿蛋白量の変化率及び補体 (C3) の変化率が、ほぼ同様の値であっ  
た。さらに、最終時 (≤28 週) の全般改善度において「中等度改善」以上を改善とした場合  
には、血中濃度の平均値が 5 ng/mL 未満の症例で改善率がやや低く、「軽度改善」以上を改善  
とした場合には、血中濃度の平均値が 5 ng/mL 未満と 5 ng/mL 以上で同程度であり、5 ng/mL  
未満と 5 ng/mL 以上で、ともに悪化例を認めなかった。また、改善例と非改善例における血  
中濃度の範囲は重なっており、明確な血中濃度と有効性の相関は認められなかった。これらの  
ことから、投与量を調節し血中濃度を一定の範囲にコントロールしても各有効性指標の改善率  
は必ずしも上がらず、症例毎に血中濃度を指標とした用量調整を行う必要性は低いと考える。  
安全性の観点からは、本剤が投与された全 65 例 (20 年 月 月末時点でカットオフした継続  
試験も含む) のうち、トラフ濃度の考察可能な 55 例において、最高血中濃度が 10 ng/mL を  
超えた 7 例のうち 2 例に、因果関係の否定できない急性気管支炎、血中クレアチニン増加、β<sub>2</sub>  
ミクログロブリン増加、尿中 β<sub>2</sub> ミクログロブリン増加が発現したが、いずれも中止又は対症  
療法により回復していた。有害事象の発現有無別での平均血中濃度分布は、副作用の有無別あ  
るいは重篤な有害事象の有無別での平均血中濃度の分布と大きく変わらず、副作用及び有害事  
象の発現が血中濃度と相関するような傾向は認められなかった。また重篤な副作用が認められ  
た 5 例のうち 4 例では、いずれも平均血中濃度が 5 ng/mL 未満であり、5 ng/mL 以上であっ  
た 1 例を加えた 5 例でも平均血中濃度は 3.94 ng/mL であった。比較的発現率の高かった  
腎障害、胃腸障害、耐糖能障害についても 5 ng/mL 以上の症例で多く認められる傾向はなか  
った。以上より、有害事象発現例において血中濃度が高いとはいえず、副作用又は重篤な有害  
事象の予測手段として血中濃度の測定が必ずしも有用とは言えない。しかしながら、移植領域  
では高血中濃度が持続した場合に腎機能障害が認められること、ループス腎炎そのものが腎障  
害であることから、血中濃度の観点からも安全性を確保できるように、「用法・用量に関連す  
る使用上の注意」の項で定期的に血中濃度を測定することが望ましい旨の注意喚起を行う。

機構は、血中トラフ濃度を定期的に測定することについて妥当なものと考え。しかしなが  
ら、ループス腎炎症例の検討において、血中トラフ濃度が 10 ng/mL 以下であっても重篤な有

害事象が発現していることから、血中トラフ濃度の測定のみで安全性を確保することが可能であるかのような誤解を与えることがないように情報提供する必要があると考える。適切な血中トラフ濃度の測定時期及び間隔については、専門協議での議論を踏まえ判断したい。

### ③ 無効による中止の判断基準について

機構は、無効による本剤投与中止の判断基準について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の効果不十分による中止の判断基準は設定していないが、第Ⅱ相試験（LN91）及び第Ⅲ相試験（LN02）において、無効中止例が10例認められていること、当該症例における全般改善度判定に関する医師コメントによれば、腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果が認められなかった症例が6/10例（60.0%）であり、そのうち原疾患の急激な悪化により中止となった第Ⅲ相試験の1例（16組2番）を除き、投与開始後概ね2カ月（8週）以上観察された後に無効中止の判断がされていた。さらに、第Ⅲ相試験において、本剤群では合計スコアについて投与1カ月（4週）以降にプラセボ群に対し有意な改善を示していることから、本剤の無効による中止の判断基準としては、2カ月以上投与しても、腎炎臨床所見及び免疫学的所見の改善を認めない場合が該当すると考える。

機構は、申請者の回答を概ね了承するが、無効例や悪化例に本剤が漫然と投与されないよう注意喚起することが必要であると考え。また、投与中止を判定する時期に関しては製造販売後調査でさらに情報を集積し、新たな知見が得られた場合には適切な情報提供を行う必要があると考える。

## (5) 安全性について

### ① クレアチニンクリアランスの低下について

機構は、第Ⅲ相試験（LN02）の副次的評価項目である CCr の投与前値から最終時（ $\leq 28$ 週）の変化率は、本剤群 $-18.2 \pm 25.9\%$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）、プラセボ群 $4.5 \pm 51.0\%$ であり、プラセボ群に比し統計学的に有意な低下が認められた（ $p=0.023$ 、Mann-Whitney の U 検定）ことから、本剤の投与により CCr が悪化するにもかかわらず、本剤をループス腎炎に投与することについて申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤による腎機能障害の主たるメカニズムは腎細動脈に対する本剤の収縮作用に基づくものと推察されている（Stillman IE *et al.*, *Lab Invest.* 1995; 73: 794-803）。ループス腎炎は、自己反応性 T 細胞が活性化されて産生された自己抗体が免疫複合体を形成して糸球体に沈着し、補体系の活性化を伴って、炎症性変化及び組織傷害が惹起され、腎炎症状が発現すると考えられ、本剤は T 細胞からのサイトカイン産生を抑制することにより自己抗体産生を抑制し、その結果、免疫複合体の形成とその糸球体への沈着、補体の活性化が抑制され、腎炎が抑制されると推察されている（山崎康司他、*腎と透析* 2001; 51: 35-40）。したがって、本剤による腎機能障害の発症機序と腎炎抑制効果の作用機序は異なっており、ループス腎炎に本剤を投与しても、相加的に腎障害が惹起されるものではないと考える。

さらに、第Ⅲ相試験において試験開始時の CCr 値の正常又は異常にかかわらず CCr の低下が発現しており、基準範囲外の患者でその頻度が高い傾向はなかった（表 4）。CCr 以外の腎機能パラメータ、1 日尿蛋白量における改善や全般改善度なども含め総合的に評価すると、腎機能全体としては、ループス腎炎の病態を改善している症例が多いと考えられたことから、本剤による CCr の低下がループス腎炎の臨床経過に悪影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 4 投与前の CCr 別にみた CCr 低下（30%以上）例数

投与前		本剤群	プラセボ群
症例数		26	34
投与前の CCr 値 <sup>1)</sup>	基準範囲内	6/20 例 (30.0%)	4/27 例 (14.8%)
	基準範囲外	1/6 例 (16.7%)	1/7 例 (14.3%)

1) 基準範囲上限を超える値は「基準内」と取り扱った

機構は、長期間投与においても CCr の低下がループス腎炎の臨床経過に悪影響を及ぼす可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。検討例数は少ないが、CCr 低下例の長期経過観察（約 2 年）では、CCr の低下がループス腎炎の予後に悪影響を及ぼすことを示唆する成績は得られなかった。ただし、ループス腎炎は進行性かつ慢性の経過をたどる腎障害であり、本剤が長期投与される可能性を考慮すると、他の領域よりもより一層注意する必要があると考える。

機構は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験は、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上の症例を除外し、CCr 正常域の症例を対象にしているが、今回の基準より腎機能が悪化している症例に対する本剤の安全性をどのように担保するか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験以外でも血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上の患者に本剤を投与したとの報告は得られていないことから、現時点では血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上の患者の安全性が担保されているとはいえない。しかしながら、本剤の有効性が期待できる患者の中には血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上の患者が存在する可能性もあると考えられることから、本剤の適応についてはループス腎炎の治療法に十分精通している医師が個々の患者のリスク・ベネフィットを十分に考慮して判断することとし、添付文書においてその旨注意喚起を行うとともに、腎機能検査値の変動に注意すること等も記載して安全性に配慮する。

機構は、第Ⅲ相試験で、本剤群における腎障害は 6 週頃及び 20 週以降に発現率が上昇しており、本剤投与の早期から腎障害の発現に注意を要すること、臨床試験において血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上の患者は除外されており、腎機能が低下した症例における有効性及び安全性は検討されていないこと、長期投与時の安全性についても症例数が限られていること、本疾患が腎の炎症性疾患であることから、本剤の他の承認効能を有する疾患よりも腎機能障害にはより一層注意する必要があると考える。また、ループス腎炎における本剤の投与は、ループス腎炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うとの申請者の回答は了承するが、腎機能に対するリスク・ベネフィットの評価及び本剤を適正使用するための方策等については、専

門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

## ② ループス腎炎に特有の有害事象及び心筋梗塞について

機構は、ループス腎炎で認められた有害事象（臨床試験）と、既承認効能である移植領域、全身型重症筋無力症及び関節リウマチにおける有害事象（臨床試験及び市販後）を比較し、ループス腎炎に特有の有害事象がみられないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ループス腎炎の臨床試験で認められた感染症（副作用）の発現率は38.5%（25/65例）であり、関節リウマチ8.7%（44/508例）、全身型重症筋無力症0%（0/19例）と比較すると高かったが、骨髄移植の22.4%（15/67例）～49.2%（31/63例）と比較すると大差はなく、また、第Ⅲ相試験のプラセボ群（37.1%（13/35例））と本剤群（35.7%（10/28例））の感染症の発現率に差はなかったことから、薬剤に起因して発現率が高くなったとは考えられない。臨床検査値異常についても、尿中β<sub>2</sub>ミクログロブリン増加12/44例（27.3%）及びNAG増加14/63例（22.2%）がループス腎炎以外の既承認効能の治験及び市販後調査成績における発現率よりも高いが、ループス腎炎の第Ⅲ相試験では、それぞれプラセボ群で17.1%及び17.1%、本剤群で10.7%及び25.0%と発現率に大差なく、これらの臨床検査値異常が本剤に起因し発現率が高くなった事象とは考えられない。また、投与量及び重篤性が異なる移植領域を除くループス腎炎、全身型重症筋無力症、関節リウマチの臨床試験において認められた重篤な有害事象（副作用）は、それぞれ、10.8%（7/65例）、5.3%（1/19例）、5.1%（26/509例）であり、ループス腎炎で他の疾患より高い傾向が認められたが、ループス腎炎と関節リウマチで同様の事象（心血管イベント、耐糖能異常、感染症）が認められていたことから、ループス腎炎で特有の有害事象が発現し、臨床上問題となることはないと考え。死亡例は、関節リウマチにおいて本剤が投与された安全性解析対象509例中2例認められたが（1例は投与終了29日後に子宮穿孔を発現、他の1例は本剤投与中に消化管悪性腫瘍を発現し、本剤中止後の観察期間経過後に死亡した）、ループス腎炎及び重症筋無力症の臨床試験において、本剤を投与された症例で死亡例は認めなかったことから、既承認効能である移植領域、全身型重症筋無力症、関節リウマチにおける有害事象との比較において、ループス腎炎に特有の重篤な有害事象は認められないと考える。

機構は、第Ⅲ相試験で2例の心筋梗塞（いずれも男性）が認められていることについて、既承認効能に係る臨床試験及び市販後調査における心筋梗塞の発現状況を調査し、本疾患で特にリスクが高くなる可能性はないか考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦における既承認効能である移植領域、全身型重症筋無力症では、承認申請時に提出された臨床試験成績において心筋梗塞は認められておらず、関節リウマチの臨床試験においては2/508例（0.4%）で認められた。市販後調査（使用成績調査）では、移植領域（肝、骨髄）、全身型重症筋無力症、関節リウマチでは認められておらず、腎移植で2/1365例（0.1%）に認められた。このようにいずれもループス腎炎の臨床試験の心筋梗塞発現率2/65例（3.1%）と比較して低い結果であった。ループス腎炎では原疾患である

SLE において高脂血症、高血圧症、抗リン脂質抗体症候群等の疾患を合併する 경우가多く、冠動脈疾患発現リスクが高いことを考慮すると、その他の既承認効能と比較して心筋梗塞のリスクが高くなる可能性は否定できないと考え、添付文書「重要な基本的注意」において注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の回答を妥当なものと判断した。なお、製造販売後調査において、既承認効能で認められている腎機能障害、感染症、耐糖能異常、消化管障害、悪性腫瘍等既知の副作用の発現と併せて心筋梗塞の発現についても確認する必要があると考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、試験の信頼性又は結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.1-1 及び 5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、有害事象に係る情報伝達が速やかになされなかったこと、治験期間が 1 年を超える場合の治験継続の適否の審査を迅速審査にて審議していた件、治験審査委員会の議事録の不備があった件、症例報告書と原資料の不整合が認められていた件に関し適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い状況にあったこと、また、医療機関の長は受理した有害事象に係る情報を治験審査委員会へ文書で通知しておらず、治験審査委員会の意見を聞いていなかった件に関し、モニターが改善の必要性を認識していたにも拘わらず、その旨を実施医療機関の長へ通知していなかったことが指摘された。しかしながら、機構は、いずれも GCP 不適合に該当する違反事例までにはあたらず、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

### Ⅳ. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤のループス腎炎に対する有効性は示されたと判断する。

安全性については、特段大きな問題は認められていないが、本薬の副作用として腎機能障害が知られており、ループス腎炎そのものが腎障害であることから、定期的に血中濃度を測定すること、腎機能検査値の変動には特に注意を払うこと、ループス腎炎における本剤の投与はループス腎炎の治療法に十分精通している医師のもとで使用することを添付文書において注意喚起することとした。

本剤のループス腎炎に対する効能については、希少疾病用医薬品に指定されており、症例数

も限られていることから、製造販売後調査において、長期投与による臨床上的意義（腎不全、透析への移行阻止）、ステロイドの減量効果、本剤減量時の有効性及び安全性、長期投与時の安全性等を含め、確認する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤のループス腎炎に対する効能・効果を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 18 年 11 月 15 日

### 1. 申請品目

〔販 売 名〕	プログラフカプセル 0.5mg、同 1mg
〔一 般 名〕	タクロリムス水和物
〔申 請 者〕	アステラス製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 17 年 10 月 12 日

### 2. 審査内容

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### (1) 効能・効果について

機構は、臨床試験においては、急性活動期の症例は組み入れられていないことを考慮すると、現時点では、急性期で活動性の高いループス腎炎患者への寛解導入に本剤を用いることについて十分な根拠が得られていないことから、急性活動期の症例を本剤の適応対象とすることは適当ではないとする申請者の見解を妥当と判断した。この機構の判断は専門委員に支持された。さらに機構は、「ステロイドでは治療が困難な場合」については具体的な内容を記載すべきであることから、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を改めるよう申請者に求めた。

申請者は以下のように改めると回答し、機構はこれを了承した。

#### 変更前

##### 【効能・効果】

ループス腎炎（免疫学的異常が認められ、ステロイドでは治療が困難な場合）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (4) ループス腎炎では、ステロイド治療において効果不十分、又は副作用によりステロイド治療が困難である場合に投与すること。なお、急性期で疾患活動性の高い時期においては、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

#### 変更後

##### 【効能・効果】

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）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (4) ループス腎炎では、急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

## (2) 腎生検による組織像について

機構は、本剤が適切な組織型を有する患者に投与されているかを確認するために腎生検を実施する必要があると考え、腎生検の必要性及び実施可能性について専門協議で意見を求めた。

専門委員からは、以下のような見解が述べられた。ループス腎炎では、Class IV（特に Class IV-S）が高率に腎不全へ移行することが示唆されており、組織像の確認は重要であると考えられる。しかしながら、腎組織型から治療の有効性を判定できるかについては、経過中に組織型が変動する場合があります、必ずしも一定の見解は得られていないこと、本剤の治療対象と想定されている患者層は腎機能が比較的安定していることから、腎生検の実施については倫理的側面も含め必須であるとは言い難い状況である。また、補体（C3）の改善と生検像の改善が相関しているとする報告もあり（Sueishi M *et al.*, *Jpn J Rheumatol* 1993; 4: 217-224）、本臨床試験で改善が認められた C3 が組織像のサロゲートマーカーである可能性が考えられる。通常、ループス腎炎の治療開始時及び患者の症状が変動した場合には腎生検を施行しているが、製造販売後調査では、治療効果を確認するという観点から安定期には可能な範囲で適宜腎生検を考慮することが望ましい。

機構は、製造販売後調査の中で、本剤投与前には可能な限り腎生検を実施し、投与後には患者の症状が変動した場合など必要に応じて適宜実施を検討するよう、申請者に指導した（「製造販売後調査について」の項参照）。

## (3) 用法・用量について

### ① 中止及び減量の判断について

機構は、有害事象による減量も含め、減量時の安全性及び有効性、減量や中止のタイミング等については、製造販売後調査において確認する必要があると判断している。この機構の判断は、専門委員に支持された。さらに専門委員からは、本剤の中止や減量については、従来から経時的に追跡するための臨床指標として用いられてきた補体（C3）、尿蛋白量及び血清クレアチニン値の変化や、各種全身所見の変化に応じて判断すべきであること、本剤を漫然と投与することがないように、無効と判断した場合には速やかに投与を中止するべきであることを、判断する時期も含めて注意喚起する必要がある等の意見が述べられた。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、添付文書において注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、本剤を2カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中

止するか、他の治療法に変更することが望ましい旨を追記することで注意喚起すると回答した。  
機構は、申請者の回答を了承した。

## ② 血中濃度の測定について

機構は、移植領域では血中濃度の高値が持続した場合に腎機能障害が認められること、ループス腎炎そのものが腎障害であることから、添付文書において定期的に血中濃度を測定することが望ましい旨の注意喚起を行うとの申請者の見解を妥当と考え、専門委員からも支持された。さらに専門委員からは、用量変更時にはトラフ濃度を頻回（2週に1～2回程度）に測定する必要がある等の意見が述べられた。

機構は、本剤の用法・用量は3 mg/日の固定用量であり、臨床試験において有害事象等により3 mg/日未満に減量された後に、再度3 mg/日へ用量が変更された症例は限られていることから、用量変更に伴うトラフ濃度と腎機能障害の関連については製造販売後調査の中で確認する必要があると考える（「製造販売後調査について」の項参照）。

## (4) 安全対策について

### ① 腎機能障害について

本剤の副作用として腎障害の発現が知られていること等から、ループス腎炎に対しては他の承認効能よりも腎機能障害には、より一層注意する必要があると考え、ループス腎炎における本剤の投与は、ループス腎炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと、腎機能検査の変動に注意することを添付文書において注意喚起すると申請者の回答について、機構は妥当であると判断している。以上を踏まえ機構は、確実にループス腎炎の治療法に十分精通している医師のもとで実施されるための具体的な方策について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。ループス腎炎においても既適応疾患と同様に、既に本剤が納入されている医療機関に対しては、医薬情報担当者（MR）が臨床試験成績などをまとめた「製品情報概要」、「インタビューフォーム」、「新医薬品の『使用上の注意』の解説」などを本剤使用に関わる医療従事者に配布、情報提供することになるが、その際にループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで使用するものであることを伝達する。また、ループス腎炎の治療に十分精通している医師をはじめとする医療従事者に対しては、MRに加え本剤に精通した学術担当者（プログラフマネージャー）が本剤の使用状況や安全性の情報を詳細に収集・伝達する。これらのことで本剤のループス腎炎に対する適正使用を推進する予定である。なお、ループス腎炎の治療を専門としていない医師へのプロモーション活動は行わない方針である。

機構は、適切に実施されていくことを前提に回答を了承した。

### ② 妊娠、出産、月経異常、性機能に及ぼす影響について

機構は、非臨床試験成績及び他効能疾患における妊娠例の予後について情報を収集し、本剤の妊娠、出産、月経異常、性機能に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の非臨床試験成績については、経口投与によるラット繁殖試験、ラット及びウサギ胎児の器官形成期投与試験、ラット周産期及び授乳期投与試験成績を肝移植承認申請時に提出しており、1) ラット又はウサギへの投与により母動物に着床数減少、生存胎児数減少、死胎児率増加及び胎児体重低値が、ウサギではさらに流産並びに球状大動脈弓、胸骨核の癒合及び心室中隔欠損などを示す胎児数の増加及び骨格変異胎児数増加が、主として母体に体重減少/増加抑制を示した用量で認められたこと、2) ラットにおいて分娩不全及び出生児数減少が、また出生児については生存率の低下及び体重増加抑制が、主として母体に体重増加抑制を示した用量で認められていること、3) 未経産ラットの性周期に及ぼす影響については、母体に体重増加抑制を示した用量で発情静止期の延長が認められていること、4) 未経産ラットの性機能に及ぼす影響については、雌交尾率及び受胎率に変化はなかったが、着床数の減少が認められていること、5) 出生児の性機能について異常は認められていないことを示している。また、本剤の他効能疾患における妊娠例については、本剤の市販後調査の中で妊娠が確認された腎移植患者 15 名及び肝移植患者 1 名の 16 例中 8 例が早産であったが、流産及び先天性異常はなく、妊娠例では低体重児及び新生児肺水腫が各 1 例発現している。さらに、萩原の報告によると（萩原大二郎，今日の移植 2004；17：451-453）、国内外で本剤が投与された母親 150 例（177 妊娠）のうち、妊娠期間が判明している 123 例中 66 例（53.7%）が 37 週以下の早産（平均妊娠期間は約 35 週）で、先天性異常は 127 例中 5 例（3.9%）で認められたが、全て異なる表現型や臨床症状を示し、共通な特徴は認められていない。また、全体の 48%が帝王切開による出産であり、体重が明らかな新生児 119 例の平均体重は 2,566g で、胎児発育には影響を与えないと考える。なお、萩原の集計では本剤が投与された母親 150 例（177 妊娠）中、自然流産は 26 例（14.6%）であったが、塩田は本剤投与患者ではより入念に妊娠経過を追跡したと思われるため、一般集団に比べて高頻度とはいえないと考察している（塩田浩平，今日の移植 2004；17：453-454）。以上のように、他効能疾患における妊娠例の予後から得られている情報は少なく、妊娠、出産、月経異常、性機能に及ぼす影響を明らかにすることは困難であるが、本薬は非臨床試験成績から生殖毒性を有することが示されており、添付文書の「禁忌」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」と記載し、医療機関へ注意喚起を行っている。

機構は回答を概ね了承するが、製造販売後の調査において、妊娠、出産への影響、月経異常の有無についても確認する必要があると考える（「製造販売後調査について」の項参照）。

#### **(5) 製造販売後調査について**

機構は、本剤のループス腎炎に対して検討された症例数は少なく、本剤の有効性及び安全性に関して、長期投与による真のエンドポイント（腎不全、透析への移行阻止）、ステロイド減量効果、再燃頻度、腎組織像と有効性との関係、投与量変更の経緯及びタイミング、血中濃度、クレアチンクリアランスの推移、妊娠、出産への影響、月経異常の有無、間質性肺炎、悪性腫瘍等について検討する必要があると考え、製造販売後の調査計画について検討するよう申請

者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の投与が確認されたループス腎炎患者全例を対象に、本剤長期使用による有効性及び安全性を検討するための特定使用成績調査を実施する予定である。その際、真のエンドポイント（腎不全、透析への移行阻止）に対する有効性を確認するために、1症例あたりの観察期間を10年間とした上で、本剤投与前の腎生検実施状況（組織型）や本剤投与開始時の腎機能障害の程度等を含めた患者背景、妊娠の有無、本剤投与中の腎生検実施状況（組織型）、本剤投与状況、腎炎臨床所見・免疫学的活動性に関する経過、臨床検査値、全血中タクロリムス濃度を調査項目として設定し、有効性及び安全性について検討する予定である。また、対照群の設定に関しては、ループス腎炎の効能・効果を有するミゾリビンが対照薬として考えられるが、ミゾリビンの実臨床現場における使用実態等を考慮すると、ミゾリビンが10年間継続投与される症例を確保するのは困難であると考え。さらに、ヒストリカルデータについても、過去10年間と現在では診断や治療開始のタイミング、免疫抑制剤による治療等の治療環境が異なっていることを考慮すると、比較対照としては適当ではないと考える。したがって、全例調査を10年間実施することで得られる腎不全や透析への移行率について、確認したいと考える。

機構は、本剤の投与中止例の割合や中止理由等について詳細に調査した上で、その後の経過を追跡する等、可能な限り多くの情報を収集し、全例を対象とした本剤の長期使用による有効性及び安全性を確認するための特定使用成績調査が適切に実施されることを前提に、回答を了承した。

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品に該当することから、再審査期間は10年とすることが適当であると判断する。

なお、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当するとされている。

- |         |                                       |
|---------|---------------------------------------|
| 【効能・効果】 | 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） |
| 【用法・用量】 | 通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。   |