2　概要

治験依頼者： アステラス製薬株式会社	**治験の要約表** **申請資料中の該当箇所** **分冊番号：** **ページ：**	**（審査当局使用欄）**
商品名： プログラフ		
有効成分名： タクロリムス水和物		

治験の標題：
ループス腎炎に対するFK506の第Ⅲ相臨床試験

治験責任医師名：
[redacted]他　（付録16.1.4a参照）

治験参加施設：
33施設（同意取得例なし　2施設）[redacted]他　（付録16.1.4a参照）

公表文献（本治験結果の報告論文）：

治験実施期間： 1年11か月 第1症例の同意取得日　2003年7月7日 最終症例の最終観察終了日　2005年5月16日	**開発のフェーズ：** 第Ⅲ相臨床試験

目的：
ループス腎炎患者に対するFK506の有効性及び安全性をプラセボを対照とした二重盲検群間比較試験により検討する。

治験方法：
SLEと診断されたループス腎炎患者のうち，10mg/日以上のステロイド剤が投与され，ステロイド剤だけでは治療困難な患者（疾患活動性のコントロールできない，又はステロイド剤の減量が困難，あるいはステロイド剤による副作用のため増量困難な患者）で，持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有し，主要評価に用いる5項目の合計スコアが3以上である16歳以上65歳未満の患者を対象とする。1日1回夕食後に指定された治験薬（FK506カプセル1mg又はFK506カプセルプラセボ）3カプセルを経口投与する。投与期間は28週間とする。有効性は，疾患活動性（総合評価）として，1日尿蛋白量，尿中赤血球数，血清クレアチニン，抗dsDNA抗体，補体（C3）について，スコア基準に従って求めた各スコアの合計スコアの変化率を主要評価項目とする。疾患活動性（総合評価）合計スコア及び評価に用いた各項目のスコアの推移，また，疾患活動性として，1日尿蛋白量，尿沈渣（尿中赤血球数，尿中細胞性円柱），血清クレアチニン，抗体（抗dsDNA抗体，抗ssDNA抗体，抗DNA抗体），補体（C3，C4，CH50）及び腎機能（クレアチニンクリアランス）の各項目の推移に加えて，SLEDAI，ステロイド剤の用量，全般改善度を副次的評価項目として評価する。安全性については，随伴症状，感染症及び臨床検査値異常変動を評価項目とする。

患者数：
治験実施計画書に設定された解析対象例：FK506群 32例，プラセボ群 32例，計64例
登録例：63例（FK506群 28例，プラセボ群 35例）
治験薬投与例：63例（FK506群 28例，プラセボ群 35例）
解析対象例：FAS：63例（FK506群 28例，プラセボ群 35例）
PPS：52例（FK506群 24例，プラセボ群 28例）
安全性解析対象例：63例（FK506群 28例，プラセボ群 35例）

治験依頼者： アステラス製薬株式会社	治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： プログラフ		
有効成分名： タクロリムス水和物		

診断及び主要な組入れ基準：

1．選択基準

SLE と診断された(「アメリカリウマチ協会の診断基準」参照)ループス腎炎患者で，以下の条件(1)～(5)をすべて満たす患者

(1)10mg/日以上のステロイド剤(プレドニゾロン換算量)が投与され，以下のいずれかに該当する，ステロイド剤だけでは治療困難な患者[注)]

・疾患活動性のコントロールができない患者

・ステロイド剤の減量が困難な患者

・ステロイド剤による副作用のため増量困難な患者

(2)以下の持続性腎炎臨床所見を有する患者(投与開始前８週[56 日]以内に同一項目の検査で少なくとも２回以上観察される)

・１日尿蛋白量* 0.5g 以上

又は

・尿中赤血球数** 21 個/hpf 以上

(3)免疫学的活動性を有する患者(株式会社エスアールエルによる投与開始前 28 日以内の検査で，抗 dsDNA 抗体価＞10IU/mL 又は補体値[C3]＜84mg/dL を満たす)

(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(投与開始前 28 日以内の検査値を用いてスコアを求める)

(5)16 歳以上 65 歳未満の患者(同意取得時)

＊：投与開始 29 日～56 日前については定量測定で 0.5 g/日以上又は定性で２＋以上であること、かつ投与開始前 28 日以内の定量測定で 0.5 g/日以上であること。また、２週間（14 日）以上の間隔を空けて観察されていること

＊＊：結石、感染、生理等の影響が除外できること。また、生理等の影響を考慮して２週間（14 日）以上の間隔を空け、投与開始 29～56 日前及び 28 日以内のそれぞれの期間において観察されていること

＊＊＊：主要評価に用いる５項目のスコア基準（下表）

スコア	１日尿蛋白量 (g/日)	尿中赤血球数 (個/hpf)	血清ｸﾚｱﾁﾆﾝ値 (mg/dL)		抗 dsDNA 抗体価 (IU/mL)	Ｃ３値 (mg/dL)
			男性	女性		
0	～＜ 0.3	～≦ 5	～≦ 1.0	～≦ 0.8	～≦ 10	84≦～
1	0.3≦～＜ 1.0	5 ＜～≦ 20	1.0＜～≦ 1.3	0.8＜～≦ 1.1	10＜～≦ 30	72≦～＜ 84
2	1.0≦～＜ 3.5	20 ＜～≦ 50	1.3＜～≦ 1.8	1.1＜～≦ 1.6	30＜～≦ 50	60≦～＜ 72
3	3.5≦～	50 ＜～	1.8＜～	1.6＜～	50＜～	～＜ 60

注) ：(2)～(4)の観察・検査日について、被験者登録後に来院の都合等により実際の投与開始日が変更され、設定期間を超える場合は、数日（最大３日）の範囲内でその変更を許容する。

2．除外基準

以下に該当する患者は除外する。(2)～(5)に記載の前治療薬の規定については図２を参照。なお，下記(8)～(11)の下線部に該当する基準の確認については，投与開始前４週(28 日)以内に実施された臨床検査結果より判断する。[注 1)]

(1)過去にタクロリムス(外用剤を除く)が投与された患者

(2)治験薬投与開始前８週(56 日)以内にステロイド剤又は尿蛋白に影響を与える薬剤(「7.4(2) 併用制限薬剤」の項参照)の新規投与又は増量を行った患者[注 2)]

(3)治験薬投与開始前 12 週(84 日)以内にステロイドパルス療法又は血液浄化療法(血漿交換療法，免疫吸着療法など)を実施した患者

治験依頼者： アステラス製薬株式会社	治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： プログラフ		
有効成分名： タクロリムス水和物		

(4)治験薬投与開始前 12 週(84 日)以内にステロイド剤以外の免疫抑制剤の新規投与又は増量を行った患者
(5)治験薬投与開始前６か月(24 週：168 日)以内にシクロホスファミドパルス療法を実施した患者
(6)ループス腎炎由来以外の血尿を来たす疾患を合併する患者
(7)SLE の中枢症状(CNS ループス)を有する患者
(8)血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以上の患者
(9)膵炎又は耐糖能異常(空腹時血糖が 110mg/dL 以上又は食後血糖が 200mg/dL 以上，あるいは HbA1c が 5.9%以上)を合併する患者
(10)肝機能障害(s-GOT 又は s-GPT が測定機関の基準範囲上限の 2.5 倍以上)を有する患者
(11)高カリウム血症(血清カリウムが測定機関の基準範囲上限を超える)を有する患者
(12)虚血性心疾患，加療を要する不整脈，心不全の合併及びその既往を有する患者
(13)薬剤抵抗性の高血圧を合併する患者
(14)悪性腫瘍の合併及びその既往を有する患者(ただし，10 年以上再発を認めない症例は除く)
(15)重篤な感染症を有する患者
(16)重篤な薬剤過敏症の既往を有する患者
(17)妊婦あるいは授乳中の女性及び試験期間中に妊娠を希望する女性
(18)過去６ヵ月以内に治験又は製造販売後臨床試験に参加した経験のある患者
(19)その他，治験責任/分担医師(以下，治験責任医師等とする)が本治験に組み入れることを不適当と判断した患者

注 1)：(8)～(11)の下線部に該当する観察・検査日について，被験者登録後に来院の都合等により実際の投与開始日が変更され，設定期間を超える場合は，数日(最大３日)の範囲内その変更を許容する。

注 2)：・ この場合の「新規投与又は増量」は，SLE 等の治療を目的として継続的に使用される場合を指し，有効性評価に影響しないと判断される頓用のような一時的使用は該当しない。
・ 貼付剤、吸入剤等局所投与の場合は該当しない。
・ 継続的に使用されている薬剤について，有効性評価に影響しないと判断される期間休薬した後，休薬前の用量を上限として投与を再開した場合は，新規投与又は増量に該当しない。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

1.用量及び投与方法

1)用法

１日１回夕食後に指定された治験薬を経口投与する。

治験責任医師等又は治験薬管理者は治験薬の手交にあたり，特に以下の点に注意して，被験者に服薬方法を説明･指導する。

①夕食後に１日１回３カプセルを服用すること

②服用しなかった薬剤は，次回来院時に持参し，治験責任医師等又は治験薬管理者に返却すること

2)用量

①FK506 群：実薬として FK506 ３mg/日

②プラセボ群：実薬として FK506 ０mg/日

2.被験薬･ロット番号(製剤ロット/包装ロット)

被験薬		製剤ロット	包装ロット
FK506 カプセル 1mg	FK506 を 1mg 含有する白色硬カプセル	[redacted]	[redacted]
FK506 カプセルプラセボ	乳糖を含有する白色硬カプセル	[redacted]	[redacted]

治療期間：28 週間

治験依頼者： アステラス製薬株式会社	治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： プログラフ		
有効成分名： タクロリムス水和物		

評価基準：

1．有効性

1）主要評価項目：疾患活動性（総合評価）合計スコアの変化率

各被験者毎に「有効性の評価基準」に従い，投与開始前及び投与終了時又は中止時のスコアの合計値（合計スコア）を求め，投与前後で合計スコアの変化率を求め両群間での平均変化率を比較し，評価する。

〈有効性の評価基準〉

LN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]）について，以下のスコア基準に従いスコアを算出する。

〔1日尿蛋白量のスコア基準（g/日）〕

0：～＜0.3
1：0.3≦～＜1.0
2：1.0≦～＜3.5
3：3.5≦～

〔尿中赤血球数のスコア基準（単位：個/hpf）〕

0：～≦5
1：5＜～≦20
2：20＜～≦50
3：50＜～

〔血清クレアチニンのスコア基準（単位：mg/dL）〕

男性	女性
0：～≦1.0	0：～≦0.8
1：1.0＜～≦1.3	1：0.8＜～≦1.1
2：1.3＜～≦1.8	2：1.1＜～≦1.6
3：1.8＜～	3：1.6＜～

〔抗dsDNA抗体のスコア基準（単位：IU/mL）〕

0：～≦10
1：10＜～≦30
2：30＜～≦50
3：50＜～

〔補体（C3）のスコア基準（単位：mg/dL）〕

0：84≦～
1：72≦～＜84
2：60≦～＜72
3：～＜60

2）副次的評価項目

(1)疾患活動性（総合評価）合計スコア及び各項目のスコアの推移

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）の合計スコア及び各項目のスコアについて治験薬投与期間中の推移を評価する。

(2)疾患活動性の各項目の推移

1日尿蛋白量，尿沈渣（尿中赤血球数，尿中細胞性円柱），血清クレアチニン，抗体（抗dsDNA抗体，抗ssDNA抗体，抗DNA抗体）及び補体（C3，C4，CH50）の実測値について，治験薬投与期間中の推移を評価する。

(3) SLEDAI

「SLE活動性判定基準」に従い判定された投与12週後及び28週後又は中止時の合計スコアについて治験薬投与開始時と比較し，評価する。

(4) 腎機能（クレアチニンクリアランス）の推移

投与 12 週後及び 28 週後又は中止時のクレアチニンクリアランスについて治験薬投与開始時と比較し，評価する。

(5) ステロイド剤の用量

投与前後間のステロイド剤用量（プレドニゾロン換算量）を比較し，評価する。

(6) 全般改善度

投与 28 週後又は投与中止時に，治験薬投与開始後の LN に対する疾患活動性の推移及びステロイド剤使用量の変化を勘案の上，治験薬投与開始前と比較して，以下の 8 段階で全般改善度を判定する。

1：著明改善　2：中等度改善　3：軽度改善　4：不変
5：軽度悪化　6：中等度悪化　7：著明悪化　8：判定不能

2. 安全性（有害事象）

1）症状の程度

程度は，以下の判定基準を目安に３段階で判定する。

1. 軽　度：無処置で投与継続可能な程度
2. 中等度：減量あるいは何らかの処置により，投与継続が可能な程度
3. 高　度：投与中止すべき程度

2）重篤度

重篤度は，以下の基準に従い判定する。

1. 重篤ではない
2. 重篤
   ①死亡
   ②死亡につながるおそれのあるもの
   （その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていた場合）
   ③治療のために入院又は入院期間の延長が必要となるもの
   （治療のために入院したが，特に処置を行っていない場合も該当する）
   ④障害
   （日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現を示すもの）
   ⑤障害につながるおそれのあるもの
   ⑥その他，①から⑤に準じて重篤であるもの
   （即座に生命を脅かしたり，死や入院には至らなくとも，患者を危機にさらしたり，①～⑤のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大なもの）
   ⑦後世代における先天性の疾病又は異常

3）因果関係

治験薬との因果関係は，被験者の状態，既往歴，併用療法，治験薬投与と発症との時間的関係を勘案し，４段階で判定する。１（あり），２（多分あり），３（可能性あり）を副作用として取り扱う。

治験依頼者： アステラス製薬株式会社	治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： プログラフ		
有効成分名： タクロリムス水和物		

統計手法：

有意水準は両側5%とし，信頼区間は両側95%で表示した。また，被験者背景因子の不均衡は両側15%を指標として検討した。主解析対象集団はFAS(Full Analysis Set)としたが，主要評価項目に対しては，PPS(Per Protocol Set) についての解析も副次的に実施した。

詳細な解析計画(項目) については，解析計画書に記載した。

1.背景因子

薬剤群間の背景因子の均質性を確認する。検定手法は，データの尺度・性質に応じてFisherの直接確率法，分割表χ２検定，２標本ｔ検定，Mann-WhitneyのＵ検定等を用いた。群間で不均衡がみられた項目については共分散分析等を用いて統計的に偏りを調整し，主要評価項目の解析結果に与える影響を検討した。ただし，偏りの調整を行わない解析を主たる解析とした。

2.有効性

(主要評価項目)

28週後までの最終の疾患活動性(総合評価)合計スコアの変化率を主要評価項目とし，2標本ｔ検定を用いて群間の比較を行った。尿中赤血球数，１日尿蛋白量のデータについて測定異常(生理の影響等)があった場合は，再測定値又は直前の測定値を代用し評価した。

(副次的評価項目)

各時期の疾患活動性(総合評価)合計スコア及び各項目のスコア，疾患活動性の各項目の実測値，SLEDAI，腎機能(クレアチニンクリアランス)，ステロイド剤の用量の比較について，群間比較を行う場合は，データの尺度・性質に応じて，2標本ｔ検定，Mann-WhitneyのＵ検定等を用いた。投与前後の比較を行う場合は，データの尺度・性質に応じて対応のあるｔ検定，Wilcoxonの符号付順位検定等を用いた。全般改善度については，「中等度改善」以上の改善率を算出し，Fisherの直接確率法を用いて群間の比較を行った。

3.安全性

有害事象及び副作用について発現率を計算し，Fisherの直接確率法を用いて群間の比較を行った。

要約・結論

有効性の結果：

有効性解析対象例(FAS)は63例(FK506群 28例，プラセボ群 35例)であった。

1.主要評価項目：疾患活動性(総合評価)合計スコアの変化率

最終時の疾患活動性(総合評価)合計スコアの変化率(平均値±S.D.)は，FK506群 -32.9±31.0%，プラセボ群 2.3±38.2%であり，FK506群での変化率はプラセボ群に比べて有意に大きかった(p=0.000)。

2.副次的評価項目

1)疾患活動性(総合評価)合計スコア及び各項目のスコアの推移

投与前の疾患活動性(総合評価)合計スコア(平均値±S.D.，以下同様)は，FK506群 5.3±2.1，プラセボ群5.2±1.7で，４週後以降及び最終時のすべての評価時点で２群間に有意差が認められ(最終時：p=0.001)，最終時の合計スコアはFK506群 3.5±2.1，プラセボ群 5.2±2.5となった。同様に，投与前値からの変化率でも，４週後以降及び最終時のすべての評価時点で２群間に有意差が認められた(最終時：p=0.000)。

投与前の１日尿蛋白量のスコア[中央値(平均値±S.D.)，以下同様]は，FK506群 2.0(2.1±0.5)，プラセボ群 2.0(1.9±0.7)で，４週後以降及び最終時のすべての評価時点で２群間に有意差が認められ(最終時：p=0.000)，最終時のスコアはFK506群 2.0(1.4±0.7)，プラセボ群 2.0(1.9±0.9)となった。同様に，投与前値からの変化率でも，４週後以降及び最終時のすべての評価時点で２群間に有意差が認められた(最終時：p=0.000)。尿中赤血球数及び血清クレアチニンのスコア(中央値)は，FK506群，プラセボ群のすべての評価時点において0.0であり，投与前値からの差及び変化率とも，２群間に有意差は認められなかった。投与前の抗dsDNA抗体のスコアは，FK506群 0.5(0.8±1.0)，プラセボ群 1.0(0.9±1.0)で，４週後，８週後及び最終時で２群間に有意差が認められ(最終時：p=0.040)，最終時のスコアはFK506群 0.0(0.4±0.8)，プラセボ群 0.0(0.8±1.1)となった。同様に，投与前値からの変化率でも，４週後，８週後及び最終時で２群間に有意差が認められた(最終時：p=0.045)。投与前の補体(C3)のスコアは，FK506群 1.5(1.5±1.1)，プ

治験依頼者： アステラス製薬株式会社	治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： プログラフ		
有効成分名： タクロリムス水和物		

ラセボ群 2.0(1.7±1.0)で，４週後及び最終時で２群間に有意差が認められ(最終時：p=0.028)，最終時のスコアはFK506群 0.0(0.9±1.1)，プラセボ群 2.0(1.6±1.1)となった。投与前値からの変化率でみると，４週後及び最終時で２群間に有意差が認められた(最終時：p=0.013)。

２)疾患活動性の各項目の推移

１日尿蛋白量は，投与前値からの差及び変化率とも，すべての評価時点で２群間に有意差が認められた。FK506群，プラセボ群ともに投与前に正常値を示した症例が比較的多かった尿中赤血球数及び血清クレアチニンでは，投与後もほとんど変動はなく，投与前値からの差及び変化率とも，２群間に有意差は認められなかった。尿中細胞性円柱の有無については，FK506群，プラセボ群ともに投与前に正常値を示した症例が比較的多く，大きな変動は認められず，投与前からの変化では２群間に有意差は認められなかった。また，免疫学的活動性の各項目[抗dsDNA抗体，抗ssDNA抗体，抗DNA抗体，補体(C3，C4，CH50)]の実測値については，いずれも４週後以降の複数の評価時点で２群間に有意差が認められた。

３)SLEDAI

投与前のSLEDAIの合計スコア(中央値，以下同様)は，FK506群 10.0，プラセボ群 10.0で，最終時にFK506群 8.0，プラセボ群 9.0 となった。投与前値からの差では２群間に有意差は認められなかったが，投与前値からの変化率でみると，28週後及び最終時で２群間に有意差が認められた(最終時：p=0.026)。

４)腎機能(クレアチニンクリアランス)

投与前のクレアチニンクリアランスの実測値(中央値，以下同様)は，FK506 群 101.4mL/分，プラセボ群 95.8mL/分で，12 週後で２群間に有意差が認められ(p=0.005)，最終時に FK506 群 78.2mL/分，プラセボ群 92.9mL/分となった。また，投与前値からの変化率では，12週後及び最終時で２群間に有意差が認められた(最終時：p=0.023)。最終時にクレアチニンクリアランスが低下した症例は，プラセボ群の17/34例(50.0%)に対し，FK506群では22/26例(84.6%)であった。クレアチニンクリアランスが低下したFK506群22例のうち，本事象が臨床検査値異常変動として取り上げられたのは３例で，本剤との因果関係が「可能性あり」と判定されたのは２例(５組１番，38 組１番)であった。なお，この２例では，低下したクレアチニンクリアランスが投与終了(中止)後に回復し，可逆的な事象であったことが確認されている。

５)ステロイド剤の用量

最終時までにステロイド剤が減量された症例は，FK506群 ７例(25.0%)，プラセボ群 ４例(11.4%)であった。FK506群におけるステロイド剤減量例７例(７組３番，11組２番，19組２番，20組１番，22組２番，28 組３番，31 組２番)のうち，１例(19 組２番)ではステロイド剤の効果が明かでないために減量が行われたが，他の６例はいずれも症状の改善による減量であった。いずれの症例においても症状悪化は認められず，これらの症例の最終時の疾患活動性(総合評価)合計スコアの変化率は，-60～-14.3%であった。

ステロイド剤投与量では投与前後でほとんど変動はなく，投与前値からの差及び変化率とも，２群間に有意差は認められなかった。

６)全般改善度

治験薬投与開始後のLNに対する疾患活動性の推移及びステロイド剤投与量の変化を勘案して判定された全般改善度では，最終時判定において，中等度改善以上の改善率(改善例数/評価例数)は，FK506群 50.0%(13/26例)，プラセボ群 8.6%(３/35例)であり，プラセボ群に比べてFK506群で高く，２群間に有意差が認められた(p=0.000)。また，FK506群では悪化(軽度以上の悪化)と判定された症例はなかった。

３.評価項目における相関性

疾患活動性(総合評価)合計スコアの構成指標である５項目のうち，腎炎臨床所見の２項目(１日尿蛋白量，尿中赤血球数)におけるスコアの変化率と合計スコアの変化率の相関係数はr=0.759であった。同様に，免疫学的活動性の２項目[抗dsDNA抗体，補体(C3)]におけるスコアの変化率と合計スコアの変化率の相関係数はr=0.640であった。また，構成指標の５項目について，各実測値の変化率と合計スコアの変化率の相関係数は，１日尿蛋白量 r=0.600，尿中赤血球数 r=0.334，血清クレアチニン r=0.167，抗dsDNA抗体 r=0.315，補体(C3) r=-0.632であった。なお，血清クレアチニンについては，FK506群，プラセボ群ともに変動がほとんどない症例が多かったため，その相関係数は低かった。また，疾患活動性(総合評価)合計スコアの変化率と全般改善度の相関係数はr=0.821と高かった。

治験依頼者： アステラス製薬株式会社	治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： プログラフ		
有効成分名： タクロリムス水和物		

安全性の結果：

安全性解析対象例は63例(FK506群 28例，プラセボ群 35例)であった。

・FK506群で死亡例はなかった。プラセボ群の1例で突然死がみられ，検死の結果，死亡原因としては急性心不全が疑われた。

・重篤な有害事象は，FK506 群で4例に4件(急性心筋梗塞 2件，感染性腸炎 1件，蜂巣炎 1件)，プラセボ群で3例に8件[急性心不全 <治験責任医師等の記載用語：[redacted]>，細菌性膣炎，クラミジア性骨盤内炎症性疾患，ループス腎炎 <治験責任医師等の記載用語：[redacted]>，胸水，心嚢液貯留，血中アルブミン減少，尿中蛋白陽性が各1件]認められた。FK506群の感染性腸炎以外はいずれも治験薬による副作用と判定された。重篤度は，プラセボ群の急性心不全は「死亡」，FK506の急性心筋梗塞(2例中1例)は「死亡につながるおそれのあるもの」，その他は「治療のために入院又は入院期間の延長が必要となるもの」と判定された。プラセボ群の急性心不全以外はいずれも回復した。FK506群で認められた重篤な有害事象はいずれも既知の事象であった。

・重篤な有害事象以外に，治験薬の投与中止に至った随伴症状は，FK506 群で2例に2件(薬疹，発疹が各1件)，プラセボ群で1例に1件(スティーブンス・ジョンソン症候群)，治験薬の投与中止に至った臨床検査値異常変動はFK506群で1例に1件(血中ブドウ糖増加)，プラセボ群で1例に2件(血中尿素増加，血中クレアチニン増加が各1件)認められた。これらの事象は，いずれも治験薬による副作用と判定され，治験薬の投与中止後に回復した。FK506群で治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも既知の事象であった。

・有害事象(随伴症状，感染症又は臨床検査値異常変動)は，FK506群で28例中27例(96.4%)，プラセボ群で35例中34例(97.1%)に発現し，両群の発現率に有意差はなかった(p=1.000)。このうち副作用は，FK506群で26例(92.9%)，プラセボ群で28例(80.0%)に発現し，FK506群の発現率はプラセボ群に比べて高かったが，両群間に有意差はなかった(p=0.277)。

・随伴症状は，FK506群で24例(85.7%)，プラセボ群で27例(77.1%)に発現し，両群の発現率に有意差はなかった(p=0.523)。このうち副作用は，FK506群で17例(60.7%)，プラセボ群で16例(45.7%)に発現し，FK506 群の発現率はプラセボ群に比べて高かったが，両群間に有意差はなかった(p=0.312)。FK506群28例における主な副作用は，悪心 4例(14.3%)，急性心筋梗塞 2例(7.1%)，片頭痛 2例(7.1%)，高血圧 2例(7.1%)であった。一方，プラセボ群では，悪心，急性心筋梗塞，片頭痛の発現はなく，高血圧 35例中3例(8.6%)であった。両群ともに，器官分類別には胃腸障害が特に多く，程度別には大多数が軽度又は中等度であった。また，両群ともに副作用の多くは回復した。

・感染症はFK506群で16例(57.1%)，プラセボ群で20例(57.1%)に発現し，両群の発現率は同じであった。このうち副作用は，FK506群で10例(35.7%)，プラセボ群で13例(37.1%)に発現し，両群の発現率に有意差はなかった(p=1.000)。両群ともに主な副作用は鼻咽頭炎であり，FK506群で28例中5例(17.9%)，プラセボ群で35例中8例(22.9%)に発現した。程度別には，両群ともに中等度が多かった。FK506群では膿尿の1件が不変であったが，他の副作用は回復し，プラセボ群ではすべての副作用が回復した。

・臨床検査値異常変動はFK506群で20例(71.4%)，プラセボ群で24例(68.6%)に発現し，両群の発現率に有意差はなかった(p=1.000)。このうち副作用は，FK506群で16例(57.1%)，プラセボ群で17例(48.6%)に発現し，両群の発現率に有意差はなかった(p=0.613)。FK506群28例における主な副作用はNAG増加 7例(25.0%)，血中ブドウ糖増加 4例(14.3%)，尿中ブドウ糖陽性 3例(10.7%)，尿中β_2ミクログロブリン増加 3例(10.7%)であった。一方，プラセボ群35例ではNAG増加 6例(17.1%)，血中ブドウ糖増加 1例(2.9%)，尿中β_2ミクログロブリン増加 6例(17.1%)であり，尿中ブドウ糖陽性の発現はなかった。検査項目の種類別には，両群ともに腎機能に関連する異常変動が多く，次いでFK506群では糖代謝，プラセボ群では脂質代謝に関連する異常変動が多かった。両群ともに，程度別には軽度が多く，副作用の多くは回復した。

治験依頼者： アステラス製薬株式会社	治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： プログラフ		
有効成分名： タクロリムス水和物		

結論：

主要評価項目である疾患活動性(総合評価)合計スコアの変化率において，FK506 群とプラセボ群との間に有意差が認められ，また，合計スコアを構成する５つの指標[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)]のうち，特に LN の予後に大きく影響すると考えられている１日尿蛋白量，補体(C3)においても，同様に２群間に有意差が認められた。

一方，クレアチニンクリアランスの低下がみられたものの，同様に腎機能を示す指標の１つであり，かつ合計スコアの構成指標でもある血清クレアチニンではほとんど変動はなかったこと，並びに他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，悪化させることなく LN の病態を改善している症例が多いと考えられた。

全般改善度においても，中等度改善以上の改善率(改善例数/評価例数)は，プラセボ群の 8.6%(３/35 例)に対し，FK506 群では 50.0%(13/26 例)であり，２群間に有意差が認められ，FK506 群では悪化(軽度以上の悪化)と判定された症例はなかった。なお，LN に対する確立された有効性の評価方法がない中で，本治験では「疾患活動性(総合評価)合計スコアによる評価」を用いたが，本評価による結果は医師の判定による全般改善度ともよく相関していた。

安全性については，FK506 群では死亡例はなく，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数もプラセボ群と大きく異なるものではなかった。また，FK506 群では重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも回復した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び随伴症状では，FK506 群の発現率はプラセボ群に比べて高かったが，これら以外(因果関係を問わない事象も含む)の発現率は両群で大きく異なるものではなく，有害事象，随伴症状，感染症，臨床検査値異常変動のいずれにおいても，両群の発現率に有意差はなかった。また，FK506 群の主な副作用は，悪心，血中ブドウ糖増加，尿中ブドウ糖陽性等であり，本剤の副作用として既に知られている消化管障害や耐糖能異常であった。更に，FK506 群で発現した副作用の多くは回復し，未回復の副作用のうち１件では休薬を要したものの他は治験薬の投与継続が可能な程度であった。

一方，急性心筋梗塞が FK506 群のみに２例発現し，いずれも重篤な有害事象と判定された。LN の基礎疾患である SLE では，冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症や高血圧症等を合併する場合が多く，更にステロイドの長期使用や抗リン脂質抗体症候群の関与により冠動脈疾患の病態を呈することが知られている。このように，LN 患者がハイリスク例となる可能性がある急性心筋梗塞等の冠動脈疾患の副作用には留意する必要はあるが，慎重な観察・検査を行い適切な処置を講じることにより，安全性に大きな問題を生じることなく本剤(１日１回３mg)を使用できると考える。

以上の有効性及び安全性の結果より，本剤は，ステロイド剤だけでは治療困難で，持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有する LN 患者に対して，これらの側面に総合的に作用し，腎機能の長期予後改善につながる効果を示す有用な治療薬となり得ると考える。