

ミコフェノール酸モフェチルの原薬の安定性

試験項目		保存条件	観察時期	結果		
				性状	水分	含量
苛酷試験	温度	60℃・気密	1, 2, 4, 8 週	変化無し	変化無し	変化無し
	湿度	室温・相対湿度 81%・開放	1, 2, 4, 8 週	変化無し	変化無し	変化無し
	光	6456 ルクス・気密	1, 2, 4, 8 週	2, 4, 8 週に淡黄色 がかった微黄白色	変化無し	変化無し
加速試験		40℃・相対湿度 75%・気密	1, 3, 6 ヶ月	3, 6 ヶ月に微黄白色	変化無し	変化無し
長期試験		室温・気密	6, 12, 24 ヶ月	24 ヶ月にほぼ白色	変化無し	変化無し
		37℃・気密	6, 12, 24 ヶ月	24 ヶ月にほぼ白色	変化無し	変化無し
		45℃・気密	6, 12, 24 ヶ月	24 ヶ月にほぼ白色	変化無し	変化無し

添加物の記載について」により表示する成分としてラウリル硫酸ナトリウムを含有している。

小児への投与時にはカプセル単位ではなく、更に詳細な単位での用量調整が必要であり、臨床的には脱カプセルあるいはカプセルの粉碎による投与の可能性を考慮する必要性がある。

MMFの原薬は白色～微黄色の結晶性の粉末、または塊のある粉末で、ジメチルホルムアルデヒドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノールまたはエーテルに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。また、原薬をポリエチレン袋に保存した状態にて安定性を検討した結果を上表に示した(インタビューフォーム・社内資料)。6456 ルクス・気密にて保存した条件で2 週、4 週、8 週の各時点にて淡黄色がかった微黄白色への色調変化が認められているが、含量には変化が認められていない。

60℃・気密または室温・相対湿度81%・開放にて8 週間保存した条件では変化は認められない。加速試験として40℃・相対湿度75%・気密にて保存した

条件で3 ヶ月、4 ヶ月の各時点にて微黄白色への色調変化が認められているが、含量には変化が認められていない。長期保存試験として室温・気密、37℃・気密、45℃気密にて保存した条件で各条件とも24 ヶ月にてほぼ白色への色調変化が認められているが、含量には変化が認められていない。

また、カプセルを散剤あるいは水剤にした場合、剤型変更による生物学的同等性 (Bio-equivalence ; BE) を考慮しなければならない。健常人におけるカプセル剤と水剤のMMF投与後の薬物動態パラメータを表に示した¹⁾。

セルセプト[®]カプセルは硬カプセルで、成人におけるカプセル服用時のMPAのT_{max}は約0.6 で、移植患者では～2時間迄遅れている。

カプセル剤・水剤におけるミコフェノール酸の薬物動態パラメータの比較 (健常成人)

パラメータ	カプセル		溶液	
	MPA	MPAG	MPA	MPAG
T _{max} (h)	0.726 (0.443)	2.05 (1.44)	0.629 (0.309)	1.05 (0.396)
C _{max} (mg/mL)	24.0*(11.9)	23.2*(6.37)	35.3(15.4)	29.9 (5.91)
t _{1/2} (h)	15.8(8.40)	13.5(3.56)	14.4(7.90)	14.8 (8.87)
AUC _{0-∞} (mg・h/mL)	57.9(16.4)	260(57.7)	60.6(18.0)	276(58.5)
BA (%) **	96	-	-	-

各値は平均値（標準偏差）を示す（n=12）

*P<0.05

MPAG:PA のグルクロン酸抱合体であり MPA 当量換算

**溶液対カプセルの相対バイオアベイラビリティ

C-4. MPA の薬物動態パラメータの算出法検討

・基本的薬物動態パラメータの算出: Cmax、Tmax、AUC₀₋₁₂をノンコンパートメント解析法により算出

・薬物動態の母集団パラメータ解析: Nonlinear Mixed Effects Model (NONMEM) プログラム (Version V、Level 1.0) を使用し、薬物動態パラメータにクアランス (CL/F; Clearance)、分布容積 (Vd; Volume of distribution) を用いる。

・薬物動態パラメータの評価にあたっては米国における小児MMF適応症承認の基礎データとなったBunchmanらの報告に基づきCmax、Tmax、AUC₀₋₁₂を比較検討する。

C-5. 薬物動態解析に要するサンプルサイズ

対数変換した AUC を解析対象とし、文献値の AUC が 1.5 倍異なると仮定した場合に有意差が検出できる例数を以下の条件で算出した。

標準偏差: 0.4 と仮定

α: 5% 両側

検出力: 80%

日本人における AUC の平均値 (μ₁) を A とすると、米国人の AUC の平均値 (μ₂) は、1.5A あるいは 1/1.5A。対数変換した平均値の差の 2 乗 (μ₁ - μ₂)² は、

$$\mu_2 \text{が } 1.5A : (\mu_1 - \mu_2)^2 = \frac{2\sigma^2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2} \{\ln(A) - \ln(1.5A)\}^2$$

$$= \left(\ln \frac{A}{1.5A} \right)^2 = \left(\ln \frac{2}{3} \right)^2 \quad (\text{式 2-1})$$

$$\mu_2 \text{が } 1/1.5A : (\mu_1 - \mu_2)^2 =$$

$$\left\{ \ln(A) - \ln \left(\frac{1}{1.5} A \right) \right\}^2 = \left(\ln \frac{A}{\frac{1}{1.5} A} \right)^2 = \left(\ln \frac{3}{2} \right)^2 = \left(-\ln \frac{2}{3} \right)^2 = \left(\ln \frac{2}{3} \right)^2 \quad (\text{式 2-2})$$

よって、式 2-1 と式 2-2 は、同義となる。検出力 (1-β) を 0.8、有意水準を両側 5% とすると、

$$z_{\beta} = z_{0.200} = 0.842$$

$$z_{\alpha/2} = z_{0.05/2} = z_{0.025} = 1.96$$

対数変換 AUC の標準偏差は 0.4 と仮定し、

$$\sigma^2 = (0.4)^2 = 0.16$$

$$n = \frac{2\sigma^2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2} = \frac{2 \times 0.16(1.96 + 0.842)^2}{\left(\ln \frac{2}{3} \right)^2} \cong 15.28$$

従って AUC が 1.5 倍違うことを検出するには最低 16 例以上の症例が必要であり、PK 解析のエントリー目標症例数を 20~30 例とした。

C-6. 小児における MPA 薬物動態解析の至適採血プロトコールの検討

MPA に関する薬物動態の報告並びに Bunchman らの報告に基づき以下の採血ポイントを設定した。MMF 服用は食後経口投与とする

- ・ 7~14 日: 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 時間
- ・ 3 ヶ月目: 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 時間
- ・ 3 ヶ月目において Full study が出来ない場合: 服用前及び 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 時間の任意の 1~数ポイント (全 2 ポイント以上)

D. 考察

今回、MPA血中濃度測定はEMIT法を使用することとした。MMFにはMPAの代謝物以外にMPAG、アシルMPAG、1-ヒドロキシMMF等が存在し、アシルMPAGについてはEMIT法による測定がMPAとの交差反応を示しHPLC法に比較して測定値が若干高いことが報告されている。しかしながらアシルMPAGはイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼの阻害作用を有し、MPAのみの測定よりも免疫抑制作用をより反映している可能性が高いことが考えられる。Weber LTらは薬物動態パラメータによる腎移植の急性拒絶反応の危険性を評価する手段としてEMIT法はHPLC法と同等であることを報告しており、今後のTDMへの活用性をも考慮し簡便な測定法であるEMIT法が有用であると判断した⁵⁾。

現在、本邦におけるMPAの投与剤型は250mgの硬カプセル剤のみである。小児においてより詳細な投与量を設定するには、脱カプセルあるいは粉砕をする必要があり、様々な条件化における原薬の安定性が問題となる。過酷試験、加速試験、長期試験における原薬の安定性は色調の変化が認められたものの、含量の低下はなく、カプセルを脱カプセルあるいはカプセルを粉砕した状態において2ヶ月間は有効成分が保たれていることが示唆される。

一般的に散剤あるいは水剤における投与はカプセル剤よりも速やかに吸収され、バイオアベイラビリティが増加する傾向にある。本剤はカプセル剤投与時の T_{max} からも、カプセルの崩壊が速やかであり、紛体あるいは水性懸濁液での T_{max} に大きな変化は認められないことが示唆される。実際に健常人に投与された溶液での C_{max} に有意差が認められるものの $AUC_{0-\infty}$ は変わらず、有害事象にも差がないことが報告されている。MMFは本来バイオアベイラビリティが

94%²⁾と高い薬剤であることから、カプセル剤粉砕または脱カプセルによる生物学的同等性に大きな変化が認められないことも容易に推察される。これらのことから、本邦にはカプセル剤以外の剤型は市販されていないが、各施設においてカプセル剤の粉砕あるいは脱カプセルを行うことで、より詳細な投与量設定を行うことが可能と考えられた。

採血ポイントに関しては、小児臨床試験のガイドランスでは、患者の採血負荷を考慮しポピュレーションファーマコキネティクス (Population pharmacokinetics : PPK) などの導入などが提案されているが、MPAは腸管循環を受けるため、経口吸収モデルにおいて、2～3点の少数採血でPPKの手法を実施した場合、ばらつきが大きく適切な薬物動態解析が行えない可能性が考えられる。従って、ノンコンパートメント解析法に準じ、各非験者において薬物動態パラメータが算出できる採血を行うことが望ましいと考えられた。但し、 C_{max} 、AUCなどの薬物動態パラメータの同等性を比較しうるパラメータ算出をするにあたっては、投与直前に1点、 C_{max} に達するまでに1点、 C_{max} 附近に2点、消失過程に3点の計7点以上の血液の採取が必要である。Bunchmanらは計8ポイントのFull Studyを3回行っているが、小児の臨床研究において何度もFull Studyを組むことは、非常に困難であることが予想される。従ってノンコンパートメントモデルによる薬物動態パラメータの算出に加え、薬物動態への影響因子の検討も含めたPPKの手法を取り入れることも考慮する必要性があり、何れへも対応できる採血プロトコルの作成を行うこととした。採血を7～14日及び3ヶ月目の0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12時間に設定した理由は以下の点にある。

・ Bunchmanらは7日目、3ヶ月目、9ヶ月目に

PKのFull Studyを行っており、同等性あるいは類似性を比較するには、同時期の採血が必要と考えられた。

- 2回のFull studyの意義について、MPAの薬物動態が継時的に変化することから、移植後早期および薬物動態の安定期に採血が必要と考えられるが、Bunchmanらのデータにおいて9ヶ月の薬物動態パラメータ、特に重要と考えられるAUCに有意差が認められていない。
- 1回の採血ポイント数について、Bunchmanらは0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12時間に採血を行っており、AUCを同等に評価するためには同じ採血ポイント数が必要である。
- Bunchmanらの採血時間と異なるのは、Bunchmanらは空腹時採血を行っているが本研究においては食後採血としている。MMFの吸収量は食事により影響されないことが報告されているが、C_{max}が低下し、T_{max}が遅延することが予想され、正確なC_{max}, T_{max}を把握するために、本設定とした。

E. 結論

小児腎移植におけるMMFの薬物動態に関する研究において、米国における小児MMF適応症承認の基礎データとなったBunchmanらの報告を比較対象とし、移植後7~14日並びに3ヶ月において、0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12時間にMPA血中濃度測定のための採血を行い、ACU₀₋₁₂, C_{max}, T_{max}を評価するプロトコールを決定した。エントリー目標症例数は20~30例。

参考文献

1) Bullingham R, Monroe S, Nicholls A, Hale M. Related Articles, Links : Pharmacokinetics and bioavailability of

mycophenolate mofetil in healthy subjects after single-dose oral and intravenous administration. Clin Pharmacol. 1996 Apr;36(4):315-24.

2) Jaymin Shar, Ph.D., Rodney Wong, Ph.D., Charles Robinson, M.D., : A single-dose bioavailability study of Mycophenolate Mofetil 250mg x 4 capsules and Mycophenolate Mofetil 1000mg oral solution, 社内報 (CL6785) . October. 1994

3) Bunchman T, Navarro M, Broyer M, Sherbotie J, Chavers B, Tonshoff B, Birk P, Lerner G, Lirenman D, Greenbaum L, Walker R, Zimmerhackl LB, Blowey D, Clark G, Ettenger R, Arterburn S, Klamerus K, Fong A, Tang H, Thomas S, Ramos E. The use of mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal allograft recipients. Pediatr Nephrol. 2001 Dec;16(12):978-84.

4) Sanquer S, Breil M, Baron C, Dahmane D, Astier A, Lang P. Trough blood concentrations in long-term treatment with mycophenolate mofetil. Lancet. 1998 May 23;351(9115):1557.

5) Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schutz E, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tonshoff B. Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. Clin Chem. 2002 Mar;48(3):517-25

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 木村利美・矢後和夫・砂川慶介：抗菌薬の小児臨床薬理．臨床薬理、35(6), 280-284, 2005
- 2) 木村利美・矢後和夫：薬物動態シミュレーションプログラム、臨床検査、50(1), 41-47, 2005
- 3) 木村利美・矢後和夫：薬物血中濃度モニタリングと抗菌薬の適正使用．Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 20(3), 32-35, 2005
- 4) Sen-ichi Furudate, Masao Ono, Keiko Shibuyama, Yoshihide Ohyama, Masahiro Kuwada, Toshimi Kimura, Toru Kameya. Rescue from Dwarfism by Thyroid Function Compensation in rdw Rats. Exp. Anim, 54(5), 455-460, 2005
- 5) 木村利美・矢後和夫：小児の薬物動態 薬局 57, 165-167, 2006

2. 学会発表・シンポジウム・特別講演

- 1) 木村利美. TDMによる薬物治療管理の実際 -ClinKineticsKの活用-, 第37回薬物治療モニタリング研究会特別ゼミナール、薬物治療モニタリング研究会、渋谷（東京）、2005. 1. 22
- 2) 木村利美. 授乳婦の薬の服用 -薬の母乳移行の観点から-, 日本女性薬剤師会主催、板橋区立グリーンホール、板橋、2005. 2. 19
- 3) 木村利美. 菌交代と抗菌薬のTDM、神奈川TDM研究主催会、伊勢原（神奈川）、2005. 3. 5
- 4) 木村利美. ICTにおける薬剤師の役割とTDM、第6回渋谷・世田谷・目黒区地区病院感染を考える会、セルリアンタワーホテル、世田谷、2005. 4. 25
- 5) 木村利美. 新生児・小児の薬物動態とPK/PD、第9回ICP研究会、日本橋、2005. 6. 17
- 6) 木村利美. 第一部抗菌薬のPK/PDと抗MRSA薬のTDM、第二部ClinKinetics-Kを用いた薬物投与设计第24回ワークショップ、北海道TDM研究会、札幌、2005. 8. 27
- 7) 木村利美. 抗癌剤の正しい知識と取り扱い、神奈川県看護協会教育研修会、神奈川県看護

護協会、神奈川、2005. 9. 7

- 8) 木村利美. PK/PDに基づく抗菌薬の正しい使い方、愛知県厚生連薬剤師会 学術講演会、三河安城、2005. 9. 17
- 9) 木村利美. 薬物治療の個別化（感染症の治療）、薬剤師教育研究企画委員会、インターネット薬剤師生涯教育講座、代々木、2005. 10. 26
- 10) 木村利美. 授乳婦への薬の服用、第81回アポネットR研究会、足利市民プラザ、栃木、2005. 11. 11
- 11) 木村利美. 授乳と薬物について、母子から考える、薬剤師生涯教育研修会、佐賀県薬剤師会、佐賀、2005. 11. 19
- 12) 木村利美. 抗MRSA薬のTDM総論、第6回愛媛TDM研究会、愛媛病院薬剤師会、松山、2005. 11. 26
- 13) 木村利美. 第一部ClinKinetics-KによるTDM症例検討・第二部ClinKinetics-KによるTDM症例検討ワークショップ、第38回薬物治療モニタリング研究会特別ゼミナール、薬物治療モニタリング研究会、渋谷、2006. 1. 22
- 14) 木村利美. 透析時のTDMの実際、第78回薬物治療モニタリング研究会例会、薬物治療モニタリング研究会、渋谷、2006. 2. 18
- 15) 木村利美. 北里大学病院におけるがん化学療法施行への組織的な取り組み、昭和大学藤が丘病院臨床腫瘍委員会・安全管理室主催、藤が丘（神奈川）、2006. 2. 24
- 16) 木村利美. さあはじめようTDM、中小規模病院薬局研究会、川崎（神奈川）、2006. 3. 23

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）
分担研究報告書

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、
用法・用量の検討・確立に関する研究（H17-小児-002）
（主任研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長）

米国での小児腎移植承認申請資料評価とプロトコル立案

分担研究者 土田 尚 国立成育医療センター総合診療部医員

研究要旨

小児腎移植において、ミコフェノール酸モフェチル（Mycophenolate Mofetil、MMF）は腎毒性の抑えられた免疫抑制剤の一つとして有用とされている。米国をはじめとして海外では、MMF の小児腎移植での薬物動態も明らかにされており、有効性及び安全性も確立されている。勿論、小児腎移植で適応取得もされている。しかしながら、日本では成人の腎移植では適応取得されてはいるものの、小児科領域では小児腎臓専門医の間でやむを得ず適応外使用されている医薬品となっている。最近では、新たに併用できる医薬品の登場により、既承認用量よりも少ない用量で使用されている傾向がある等とも聞いており、小児科領域、特に国内での小児腎移植における有効性及び安全性について、速やかに検討されるべきプライオリティーの高い医薬品であると考えている。

今回私たちは、国内での小児腎移植における MMF の有効性及び安全性を確認するために、臨床試験を計画・実施することにした。本年度の本分担研究として、医薬品の承認審査経験を生かし、まずは米国での小児腎移植承認申請資料内容を収集、分析、評価をし、国内での使用実態も踏まえた上で、適正と考えられる MMF の用量設定が考慮されたプロトコルを立案することから試みた。

また、本研究の方法決定等のために、先行している米国の小児科領域における臨床試験のインフラストラクチャー整備等を参考とすべく、米国での状況を視察し、意見交換を行うことも計画・実施した。

A. 研究目的

本分担研究では、1) 国内及び米国における MMF の承認申請時のデータを収集、分析、評価、比較し、2) 米国で進行している小児科領域での多施設臨床研究ネットワークの構築及び体制整備等について調査し、日本の状況も踏まえて、可能な限り、現在はやむを得ず適応外使用されている国内小児腎移植における MMF の適応取得を目指した、質の高い臨床試験のプロトコルを立案し、円滑に実施することを目的として、

医薬品の承認審査経験のある小児科医という視点から検討した。

B. 研究方法

本研究班の主任研究者、分担研究者及び研究協力者による検討会議を開催し、上記 1) 及び 2) について報告・検討した。検討にあたっては、日・米の規制当局等が提供する医薬品承認情報等をインターネット検索した結果及び分担研究者が訪れた米国の調査結果を参考にし

た。

C. 研究結果

1. MMFについて—主に小児腎移植に関して

腎移植は小児期腎不全患者のクオリティ・オブ・ライフ (quality of life, QOL) 改善に最も有効な治療法とされており、その数も年々増加しているようであるが、生涯にわたり免疫抑制剤が必須とされることから、腎毒性の抑えられた免疫抑制剤の開発が期待されてきたと聞く。MMF は比較的新しい免疫抑制剤—代謝拮抗剤であり、米国を含む海外では小児腎移植においても、薬物動態が明らかにされており、有効性及び安全性が確立された医薬品であると言える。日本でも MMF は成人の腎移植では適応取得されているものの、小児においては手付かずであり、小児腎臓専門医の間で適応外使用されているのが実態であろう。更には最近では、新たに併用できる医薬品が登場したこと等にもより、承認された際の用量よりも少ない用量で使用されている傾向がある等とも聞いており、小児科領域でも速やかに検討されるべきプライオリティーの高い医薬品であると考えている。

米国ではMMFは1995年(平成7年)腎移植後の拒絶反応の抑制剤として承認された^{1,2)}。2001年(平成13年)7月時点で85カ国において、この承認が取得されていると言う。米国ではCellCept[®]には、250mgカプセル(NDA 50-722; May 3, 1995。NDAとはNew Drug Applicationの略で米国における新薬承認申請の意。ここではこの日付けで承認されたということになる)、500mg錠剤(NDA 50-723; June 19, 1997)、500mg/vial注射剤(NDA 50-758; August 12, 1998)及び200mg/mL経口懸濁液(NDA 50-759; October 1, 1998)の4種類が存在する。経口懸濁液で臨床試験を実施し(内容は次項、2. MMF

米国承認時のデータ—主に小児腎移植に関してを参照のこと)、2000年(平成12年)、小児腎移植に対しカプセル、錠剤及び経口懸濁液で承認された。

国内では1999年(平成11年)9月に腎移植後の難治性拒絶反応の治療で承認されている¹⁾。2000年(平成12年)、腎移植後の拒絶反応の抑制で効能追加承認取得、2003年(平成15年)、心移植、肝移植及び肺移植で効能追加承認されている。国内においてはセルセプト[®]カプセル250の製剤しか存在しない。セルセプト[®]カプセル250の添付文書には小児の効能・効果及び用法・用量は記載されていない。小児については使用上の注意に小児等への投与として、「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〔薬物動態〕の項参照〕」と記載があり、社内資料としての小児薬物動態のデータが挿入されているに過ぎない(4. 現在のMMF添付文書の小児に関する事項の記載内容を参照のこと)³⁾。実際には、状況により脱カプセルして使用する等、小児腎移植においては、やむを得ず適応外使用されているということになる。

2. MMF米国承認時のデータ—主に小児腎移植に関して

MMFは1995年(平成7年)米国ではじめて、成人の腎移植の拒絶反応の予防に対して承認された(NDA 50-722; May 3, 1995)²⁾。米国ではこの承認に至るまでに腎移植後に関して、1990年(平成2年)用量設定試験及び第I/II相試験、1991年(平成3年)第III相オープン比較試験、1992年(平成4年)カナダ、オーストラリア及び欧州とともに拒絶反応抑制に対して3種類の二重盲検試験(対照薬あるいはプラセボ薬)が実施されていた。しかしながら、これらの臨床試験内容等詳細は、米国の規制当局である

U.S. Food and Drug Administration（米国医薬品食品庁、FDA）のweb siteによるMedical Review等からは検索できなかった。

小児腎移植に関しては、主たる試験は、他の試験も参考にしながら計画された、CellCeptのPharmacokinetic (PK) データ（腎移植 7 日目、3 ヶ月目、9 ヶ月目）、安全性、有効性の評価のために、カプセルと生物学的同等性が示されていた経口懸濁液が使用されたMYCS2675（1997年（平成9年）より実施）である。これはシングルアーム、オープンラベルで、3 ヶ月から18歳の被験者100名（おそらく、米国9施設、欧州5施設及びオーストラリア1施設。3 ヶ月以上6歳未満33名、6歳以上12歳未満34名、12歳以上18歳未満33名）に対して、1997年（平成9年）より実施された。投与量はそれまでの成人及び小児のデータに基づいて600mg/m²を1日2回、1gまでとされた。結果は、小児のPKプロファイルやBanff分類が使用された拒絶反応等の有効性及び安全性（安全性についてはこれより多くの臨床試験データに基づいて検討されている）において、成人のプロファイルと類似していたとされている。なお、この小児の臨床試験自体の方向性については、FDAと予め議論があったということである。これは、この当時小児に使用されることが予測されるような医薬品については手当てをしておくようFDAも推奨していたことによるものと思われる（6. 米國小児科領域での多施設臨床研究ネットワークを参照のこと）。結局米国では、2000年（平成12年）、小児腎移植に対しカプセル、錠剤及び経口懸濁液で承認された。

3. MMF国内承認時のデーター主に小児腎移植に関して

MMFは国内では1999年（平成11年）9月に腎移植後の難治性拒絶反応の治療で承認され

た後、2003年（平成15年）1月に心移植、肝移植及び肺移植で効能追加承認されている。しかしながら前述したように、小児の効能・効果及び用法・用量の設定はない。2003年（平成15年）の審査報告書の公開版（効能追加承認の審査報告書）によれば、

「小児における用法・用量について

審査センターでは、小児における用法・用量について調査するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

腎移植については、本薬は米国において2000年（平成12年）12月に小児腎移植に対する効能・効果の承認を取得しており、低年齢の小児患者に対して、国内では未承認の経口懸濁液が使用されている。参考情報として海外で承認されている本薬の用法・用量を添付文書に記載する。

心移植、肝移植、肺移植については、本薬の用法・用量の参考となる情報としては不十分であることから、医療機関より問い合わせがあった場合には、個別に適切な公表文献等を提供する。

審査センターは、以上の回答を了承した。」ということであった⁴⁾。この一文より、2002年（平成14年）当時、日本の小児腎臓専門医はMMFの小児腎移植の効能追加のための国内臨床試験の実施の必要性には十分な考えが及んでいなかったが、臨床現場においては既に使用していたものであったことが確認できる。更にここから数年を経て、現時点では日本の小児腎臓専門医が小児腎移植に対してMMFをきちんとした形で使用しようとするれば、質の高い臨床試験による評価結果が必要であるという認識に変わってきていることが窺い知れる。なお、この審査報告書には低年齢の患者に対して、国内では未承認の経口懸濁液が使用されているとあるが、実際には脱カプセルして使用されて

いるとも聞いており、今後確認が必要であろう。

国内ではじめて承認を受けた腎移植後の難治性拒絶反応の治療に対する1999年（平成11年）の規制当局側の評価資料である調査報告書には、小児に関する議論の記載はなかったことを追記しておく⁵⁾。

4. 現在（2006年（平成18年）2月）のMMF添付文書の小児に関する事項の記載内容

前項に記したように、国内の臨床現場では既に小児腎移植に対してMMFが使用されていたことも明らかであり、効能追加時日本のセルセプト[®]カプセル 250 の添付文書には米国添付文書の小児用法・用量の内容がそのまま訳され、「2) 小児腎移植患者に対する用法・用量
国外においてミコフェノール酸モフェチルは小児腎移植における効能・効果を取得しており、以下にアメリカ添付文書に記載されている用法・用量の要約を示す。なお、国内で小児に対する用法・用量は未承認である。

（アメリカ添付文書）

小児：セルセプト経口用懸濁液の600mg/m² 1日2回投与（最大でも1日量として経口用懸濁液2000mg/10mLまで）が推奨される。体表面積が1.25m²～1.5m²である患者は、カプセル剤で750mgが1日2回投与（1日量として1500mg）されることもある。体表面積が1.5m²以上である患者は、カプセル剤で1000mgが1日2回投与（1日量として2000mg）されることもある。」のように記載されている。

また、セルセプト[®]カプセル 250 の添付文書上の【薬物動態】の項には社内資料として、「7. 小児腎移植での薬物動態
1) 小児腎移植患者での薬物動態
小児腎移植患者（生後3ヶ月から18歳以下）にミコフェノール酸モフェチルの経口用懸濁液600mg/m²を反復投与した時の血漿中活性代

謝物ミコフェノール酸（Mycophenolic Acid、MPA）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった（詳細は表1参照のこと）。小児腎移植患者におけるMPAの平均薬物血中濃度－時間曲線下面積₀₋₁₂（Area Under the Blood Concentration Time Curve₀₋₁₂、AUC₀₋₁₂）は、カプセル剤1000mgの反復経口投与を受けた成人腎移植患者の結果と同じであった。」と記載されている。

5. 国内外承認データから推測される国内小児腎移植におけるMMF臨床試験用法・用量

国内小児腎移植におけるMMFの有効性及び安全性を評価するという観点から、ここで収集されるデータが既に適応取得されている米国での小児腎移植承認申請資料内容にあるものと比較可能とすることはたいへん大切であろう。中でも用法・用量及び評価項目を比較可能とすることは重要であると考えている。更に最近ではバシリキシマブ等新たに併用できる医薬品の登場、あるいは消化器症状の出現により約40%程度と推測される多くの患児でMMFを減量・中止する必要があったということ等から、実際にはMMFは既承認用量よりも少ない用量で使用されている傾向がある等とも聞いており、このような下での国内使用実態用量及び米国添付文書の小児に関する用量記載内容も踏まえ、MMFは600～1200mg/m²/日 1日2回（最大1日2000mgまで）、必要用量を脱カプセルして使用することとして計画した。国内で小児腎移植に対してMMFを使用している医療施設は少なくないであろうし、各々独自の用量で使用されていると推定されるが、本研究ではMMFについては開始投与量決定については重要であり、設定内の用量であることを確認し、診療録等に記載しておく必要がある。また、減量や中止基準については、設定自体が曖昧とならざ

るを得ず、実施可能性の観点からも非常に難しいと予想され、結果として、苦勞する割には得られる利点が少ないであろう。但し、副作用等により、減量・中止したことについては診療録等にしっかり記載することが必要であろうと考えている。

併用薬については、メチルプレドニゾロン、シクロスポリン、タクロリムス及びバシリキシマブ等が想定されるが、現時点ではこの臨床試験のために併用薬の用法・用量を標準化することもまた困難であろうと考え、現時点では各医療施設毎の取り決めを明確にした上でそれに則った形とすることが望ましいと考えている。但し、抗がん剤併用療法検討会等で示されたような方法でのエビデンス収集により併用薬における有効性及び安全性を確認し、評価することも今後必要になると思われる。

6. 米国小児科領域での多施設臨床研究ネットワーク

現在は小児腎臓専門医の間でやむを得ず適応外使用されている国内小児腎移植におけるMMFの適応取得を目指した、質の高い臨床試験のプロトコルを立案し、円滑に実施を進めるために、先行している米国の小児科領域における臨床試験のインフラストラクチャー整備、方法論の確立等に関する意見交換を行い、本研究の方法決定やインフラストラクチャー整備等の参考にしたいと考え、2005年（平成17年）11月10日より16日まで米国を訪問した。

FDAのOffice of Pediatric TherapeuticsのDirectorであるDr. Dianne MurphyらFDAの小児医薬品に関連する中核メンバーと情報交換を行った。米国では、小児治験推進のためのインセンティブが盛り込まれた期間限定法である1997年（平成9年）制定されたFDA Modernization Act（FDA近代化法、FDAMA）を

補完するために、2002年（平成14年）、インセンティブの延長のためのBest Pharmaceuticals for Children Act（BPCA）が制定された^{6,7)}。この中で小児の医薬品に関するあらゆる活動の促進のためにFDAへOffice of Pediatric Therapeuticsを設置することが謳われている。2003年（平成15年）にはPediatric Research Equity Act（PREA）も制定された。この内容は承認申請時の小児臨床試験の義務化である。欧州でも同様に、小児臨床試験に関するインセンティブや義務化が盛り込まれた法令案が議会に上程されており、年内にも法制化される見通しと聞いている。

このような流れからしても、国内小児腎移植におけるMMF臨床試験は必須であり、しかも質の高いものが要求されるであろうことは想像に難くない。

米国国立衛生研究所（National Institute of Health、NIH）下の米国国立小児保健人間発達研究所（National Institute of Child Health and Human Development、NICHD）のCenter for Research for Mothers and ChildrenのDr. Donald Mattison、Dr. George Giacoiaらとは、小児臨床試験のインフラストラクチャーについて情報交換を行った。1993年（平成5年）NICHD主導で設置された全米13ヶ所（そのうち11ヶ所が小児病院）の医療機関の小児臨床薬理研究部門ネットワーク（Network of Pediatric Pharmacology Research Unit、PPRU Network）に公的研究費が投下され、小児治験等が実施されているようである。予算については少し前の情報ではあるが、NICHDからの年間予算として13ヶ所の医療施設に総額450万ドル（1施設最高額実績34万7千ドル=当時約4100万円）計上されたということである⁸⁾。またPPRU Networkとは別にNIHの予算で、全米78の医科大学や医学研究施設のある病院に一般臨床試験センター（General Clinical Research Center、GCRC）が設置され、

種々の臨床試験実施のインフラストラクチャーとして機能しているということであり、小児科領域の臨床試験についても実施されているということであった。

更に PPRU Network の代表的施設とされるワシントン DC の Children's National Medical Center の臨床試験部門長の Dr. John van den Anker 並びに試験薬担当薬剤師の Dr. A. Ramalingam から、小児臨床試験の実施体制について情報を収集し、実際に臨床試験部門と薬剤部を視察させていただいた。この施設での GCRC (ワシントン DC の Children's National Medical Center は George Washington 大学の関連施設であり、George Washington 大学は GCRC の施設でもある) は研究費 5 年間で 1500 万ドルと寄付金 500 万ドルで運営され、PPRU Network には研究費 5 年間で 200 万ドルが下りると聞いた。

これらからは、米国では歴史的にも NIH や NICHD から多額の研究費が投下され、小児科領域を含む質の高い臨床試験実施のためのインフラストラクチャーの整備もなされてきたことが確認できた。1 施設と限られた視察ではあったが、PPRU Network や GCRC の施設では、施設設備や雇用にも有効に研究費が使われており、円滑に小児科領域においても臨床試験が

実施されていることがわかった。勿論、米国には小児科領域臨床試験や治験に対して臨床現場でも理解があり、実際にそれらの経験も豊富で、何より小児科領域の臨床試験を推進することの必要性を議会等に学会や親の会が中心になって訴えてきた等、この問題に取り組んで行こうとする歴史を持った社会の気風もあったとは言われているが、学ぶべきことは多いと感じた。

小児科領域の臨床研究推進、特に臨床試験実施のためのインフラストラクチャー整備等という大きな課題は残るものの、本研究には小児科腎臓専門医、臨床薬理学専門家、医学生物統計やデータマネジメントの専門家が含まれていることから、この領域での臨床試験の方法論は本研究でのプロトコル立案段階で盛り込むことができると信じている。更には臨床試験遂行のための基本的な考え方であるとか、Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準、GCP) 等については、臨床試験担当医師が不慣れなところも多いと予想されるため、そのための教育等を通じ、質の高い臨床試験の円滑な実施に繋がりたいと考える。臨床試験実施のための教育等の具体的内容の検討については来年度引き続き行うこととしたい。

表 1. セルセプト®カプセル 250 の添付文書における小児腎移植患者での薬物動態

測定時期	年齢範囲 (例数)	Tmax (hr)	Cmax (μ g/mL) ^a	AUC ₀₋₁₂ (μ g/hr/mL) ^a
移植後 7日目	3ヶ月～2歳 (6) ^b	3.03±4.70	10.3±5.80	22.5±6.66
	3ヶ月～6歳 (17)	1.63±2.85	13.2±7.16	27.4±9.54
	6歳～12歳 (16)	0.940±0.546	13.1±6.30	33.2±12.1
	12歳～18歳 (21)	1.16±0.830	11.7±10.7	26.3±9.14 ^c
	全患者 (54)	1.24±1.70	12.6±8.37	28.7±10.5
移植後 3ヶ月	3ヶ月～2歳 (4) ^b	0.725±0.276	23.8±13.4	47.4±14.7
	3ヶ月～6歳 (15)	0.989±0.511	22.7±10.1	49.7±18.2
	6歳～12歳 (14)	1.21±0.532	27.8±14.3	61.9±19.6
	12歳～18歳 (17)	0.978±0.484	17.9±9.57	53.6±20.3 ^d
	全患者 (46)	1.05±0.507	22.5±11.8	54.9±19.6 ^e
移植後 9ヶ月目	3ヶ月～2歳 (4) ^b	0.604±0.208	25.6±4.25	55.8±11.6
	3ヶ月～6歳 (12)	0.869±0.479	30.4±9.16	61.0±10.7
	6歳～12歳 (11)	1.12±0.462	29.2±12.6	66.8±21.2
	12歳～18歳 (14)	1.09±0.518	18.1±7.29	56.7±14.0
	全患者 (37)	1.03±0.488	25.4±11.1	61.1±15.7

a. 600mg/m²用量に補正した、b.3ヶ月～<6歳と重複する、c.n=20、d.n=16、e.n=45

D. 考察

日本の小児腎移植においてやむを得ず MMF が適応外使用されている。MMF を必要とする子どもたちに最良の薬物療法を提供するためには、適応取得をも目指した、質の高い臨床試験のプロトコルを立案し、円滑に実施し、その結果を分析、評価する必要がある。

本年度は国内及び米国におけるMMF承認申請時のデータを収集、分析、評価、比較し、実際には、新しい併用薬の影響や消化器症状の出現等にもより、既承認用量より少ない用量で使用されている傾向があるとされている中での日本の状況も踏まえて、MMFの用量設定として、600～1200mg/m²/日 1日2回(最大1日2000mgまで)、必要用量を脱カプセルして使用することを考案した。臨床試験上のMMF開始の投与量、及び副作用等で減量・中止したこと等は診療録

等にしっかり記載されるべきものであろう。但し、メチルプレドニゾロン、シクロスポリン、タクロリムス及びバシリキシマブ等想定されるMMFとの併用される医薬品についての用法・用量の標準化までは困難であろう。併用薬については各医療施設毎の取り決めを明確にし、それに則った形とすることが望ましいと考えている。併用薬については、抗がん剤併用療法検討会議で示されたような方法でのエビデンス収集により有効性及び安全性を確認し、評価することは今後必要となろう。

本研究には、小児腎臓専門医、臨床薬理学専門家、医学生物統計やデータマネジメントの専門家が含まれており、臨床試験の方法論等は自ずとプロトコル立案段階から既に盛り込むことができるものと考えている。

臨床試験遂行のための基本的な考え方や

GCP についての教育等の具体的検討は来年度引き続き行うこととしたい。

E. 結論

上記の本研究班の検討結果を踏まえ、本年度はわが国における小児腎移植における MMF 国内臨床試験のプロトコルを立案した。今後は各医療施設の倫理委員会及び治験審査委員会での審査を経て、臨床試験を実施する予定である。

F. 健康危険情報

該当する情報は無い。

G. 研究発表

本研究結果に直接関係する研究発表等は行われていない。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当する事実・予定はない。

参考文献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の web site による申請資料概要：
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g030105/index.html>
- 2) FDAのweb siteによるMedical Review:
http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/50-722S005_CellCept_medr.pdf及び

http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/50-722S007_CellCept_medr.pdf

- 3) 免疫抑制剤セルセプト®カプセル250添付文書
http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/PDF/450045_3999017M1026_2_06.pdf
- 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の web site による審査報告書：
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g030105/45004500_2100AMY00240_Q100_2.pdf
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の web site による当時の調査報告書：
<http://www.jpec.or.jp/contents/c01/link.html>
- 6) 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「「適応外使用」の対応に係る現状と今後の対応のあり方に関する研究」平成16年度研究報告書。（主任研究者：黒川清、分担研究者：藤原康弘、山本晴子、小野俊介、土田 尚）
- 7) 土田 尚：欧米の小児科領域における治験体制と推進策．月刊薬事 2005；47(7)：1185-1191.
- 8) 藤村正哲：総説－米国における小児医薬品オフラベル問題への取り組み．日児誌 2003；107(10)：1309-1316.