

## A. 研究目的

Mycophenolate mofetil(以下、MMF)は、欧米においては難治性拒絶反応に対して治療効果を示すとともに拒絶反応の再発を抑制し、移植腎生着率の向上に寄与するとの報告がなされている。しかし、日本における小児の使用報告は少ない。今回、小児腎移植症例10例を対象としてMMFの薬物動態を中心に検討した。

## B. 研究方法

MMF経口投与を開始した10例(男児6例、女児4例)を対象とした。開始理由は、急性拒絶反応が2例、慢性拒絶反応が8例で、腎移植後からMMF開始までの期間は平均4.2年であった。併用薬剤は、tacrolimusとmethylprednisolone(MP)が7例、cyclosporinとMPが3例で、それまで併用投与していたmizoribineまたはazathioprineはMMFへ変更した。

## C. 研究結果

### 1. 投与量と血中濃度

MMFの活性体であるmycophenolic acid(MPA)の血中トラフ濃度と体表面積あたりのMMF投与量との関係を図に示した。MPAの血中トラフ濃度は同一投与量でもかなりばらつきがみられ、このばらつきは投与早期に大きい傾向が認められた。

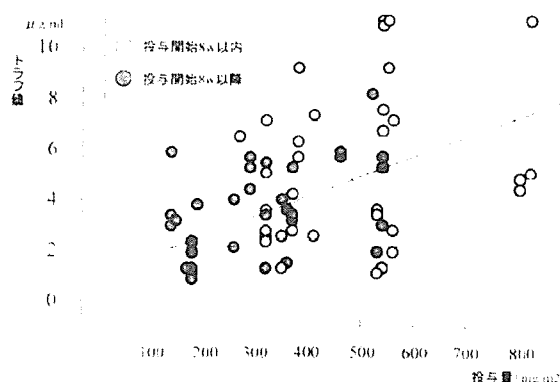


図 体表面積あたりのMMF投与量とMPAトラフ濃度の関係

## 2. Pharmacokinetic (PK) study

6例において7ポイントのPK studyを行った。投与量は $315 \text{ mg/m}^2 \sim 800 \text{ mg/m}^2$ で、 $C_{\text{max}}$ は $7 \sim 14 \mu\text{g/ml}$ 、 $T_{\text{max}}$ は全例60分、 $AUC(0-12)$ は $25 \sim 60 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

## 3. 有効性

急性拒絶反応に使用した2例はいずれも臨床的に改善が認められた。また、慢性拒絶反応に対して使用した8例は、MMF開始時の血清クレアチニン値が平均 $1.9 \text{ mg/dl}$ であったのに対し、6ヵ月後の平均は $1.8 \text{ mg/dl}$ と、短期の観察期間ながら症例によっては改善傾向がみられた。

## 4. 副作用

消化器症状としての下痢は、明らかに水様～泥状便となり臨床的にMMFの副作用が強く疑われた症例のみをカウントしたところ、10例中3例(30%)で認められた。貧血に関しては、著明な貧血を2例(20%)に、また、サイトメガロウイルス(CMV)感染症を2例(20%)に認めた。

## D. 考察

今回の検討では、MPAの血中濃度は同一投与量でもかなりばらつきが大きく、特に投与早期にばらつきが大きい傾向が認められた。MPAの血中濃度は、移植腎機能や併用薬剤などの種々の要因により影響を受けるとされており、安定した血中濃度を得るためには血中濃度のモニターが必要であると思われた。また、有効血中トラフ濃度とされる $2 \sim 5 \mu\text{g/ml}$ を目標とした場合、1回投与量は約 $300 \text{ mg/m}^2$ ( $200 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ )で十分であり、欧米にて推奨されている $600 \text{ mg/m}^2$ では過量投与となる危険性が示唆された。ただし、今回の対象はtacrolimus併用例が多かったが、cyclosporin併用の際はMPAの血中濃度が低下するとの報告もあり、併用カルシニューリン阻害薬の種類

に応じた投与量の検討が必要と思われた。なお、投与量と AUC との相関については、今回の検討症例数が少なく十分な検討はできなかった。

急性拒絶反応の予防・治療効果に関しては、欧米からも、また日本における第 2 相臨床試験からも有効との報告がされており、今回の検討でも、急性拒絶反応に対して使用した 2 例はいずれも臨床的に改善が認められた。また、今回慢性拒絶反応に対して使用した症例では、開始 6 ヶ月後の血清クレアチニン値は改善傾向にあり、慢性拒絶反応に対する有効性も示された。

副作用については、従来、消化器症状、血液学的異常、感染症(特に CMV 感染)が問題とされてきた。今回の検討でも、下痢を 3 例に、貧血を 2 例に、CMV 感染症を 2 例に認め、同様の傾向であった。下痢の出現時期は開始後数日～2 週間に多く、その時の血中トラフ濃度は 7～9  $\mu\text{g/ml}$  と高値であった。MMF の減量および整腸剤の投与により全例で改善がみられた。貧血を認めた 2 例のうち 1 例は投与量が 800  $\text{mg/m}^2$  と多く、血中トラフ濃度も 5～11  $\mu\text{g/ml}$  と高値であった。他の 1 例は投与量が 400～600  $\text{mg/m}^2$  であったが、トラフ濃度は 4～8  $\mu\text{g/ml}$  と高値であった。2 例とも MMF を減量し、血中トラフ濃度を 3  $\mu\text{g/ml}$  前後にすることで貧血の改善がみられた。CMV 感染症を認めた 2 例は、拒絶反応に対するステロイドパルス療法や OKT3 投与などの強力な免疫抑制を行ったことが要因と考えられた。今回認められた副作用は、いずれも適正な血中トラフ濃度となるように MMF 投与量を減量することで改善が得られており、副作用のために MMF を中止せざるを得なかった症例はなかった。

## E. 結論

MMF の血中濃度は、移植腎機能や併用薬剤などの種々の要因により影響をうけるため、血中濃度をモニターする必要性が示された。

また、有効血中トラフ濃度とされる 2～5  $\mu\text{g/ml}$  を目標とした場合、1 回投与量は約 300  $\text{mg/m}^2$  (200～500  $\text{mg/m}^2$ ) で十分と思われ、欧米にて推奨されている 600  $\text{mg/m}^2$  は過量投与となる危険性が示唆された。ただし、今回の対象は tacrolimus 併用例が多かったが、cyclosporin 併用の際には MPA の血中濃度が低下するとの報告もあり、併用カルシニューリン阻害薬の種類に応じた投与量の検討が必要と思われた。

今後、有効性と安全性(副作用)の両面を考慮した適正な投与量や投与方法の確立に向けて更なる検討が必要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 服部元史: 腎臓移植. 小児内科 38:2037-2041, 2006
- 2) 服部元史: 成長障害. 腎と透析 61(増刊号):98-102, 2006
- 3) 服部元史: わが国における小児腎移植の現況. 腎と透析 61:469-472, 2006
- 4) 服部元史: 腎疾患-特に慢性腎不全-. 小児科 47:1516-1525, 2006
- 5) 服部元史: 小児慢性腎不全診療の歩みと現況. 日本透析医会雑誌 21:310-315, 2006
- 6) 服部元史: 小児急性血液浄化療法の歩みとその実際. Clinical Engineering 17:964-973, 2006
- 7) 服部元史: 小児腎臓病専門医と腎移植. 今日の移植 19:320-323, 2006
- 8) 服部元史: 腎臓小児科医と移植医療. 移植 41:28-32, 2006

- 9) 服部元史: 小児の腎移植の適応. 日本医事新報 4286:94-95, 2006
- 10) 服部元史, 古江健樹, 相馬泉: 小児患者に対する急性血液浄化. 救急・集中治療 18:155-163, 2006
- 11) 服部元史: 小児が透析に至る場合の問題点(成人との相違). 腎不全・透析患者指導ガイド(湯村和子監修 新田孝作, 湯村和子, 土谷健編集)p122-125, 日本医事新報社, 2006
- 12) 服部元史: 慢性腎不全. 今日の小児治療指針(大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎編集) p445-447, 医学書院, 2006
- 13) 服部元史: 腎移植と小児慢性腎不全診療. 腎移植の進歩わが国の現状と今後の展望(日本腎臓学会 渉外・企画委員会/腎移植推進委員会編集)p206-217, 東京医学社, 2006
- 14) 服部元史: 血液浄化療法. 小児輸血学(大戸斉, 遠山博編集)p306-315, 中外医学社, 2006
- 15) Matsumoto N, Ichimura S, Hamaoka T, Osada T, Hattori M, Miyakawa S: Impaired Muscle Oxygen Metabolism in Uremic Children: Improved After Renal Transplantation. American Journal of Kidney Diseases 48:473-480, 2006
- 16) Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Araki J, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Nakazato H, Yosikawa N, Kagami S, Muramatsu M, Yong C, Hae H C, Doi T: Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. Nephrology Dialysis Transplantation 21:3133-3138, 2006
- 17) Ohta T, Motoyama O, Takahashi K, Hattori M, Shishido S, Wada N, Gotoh Y, Yanagihara T, Hasegawa A, Sakano T: Kidney transplantation in pediatric recipients with mental retardation: Clinical results of a multicenter experience in Japan. American Journal of Kidney Diseases 47:518-527, 2006
- 18) Ogawa Y, Machida N, Ogawa T, Oda M, Hokama S, Chinen Y, Uchida A, Morozumi M, Sugaya K, Motoyoshi Y, Hattori M: Calcium oxalate saturation in dialysis patients with and without primary hyperoxaluria. Urological Research 34:12-16, 2006
- 19) 元吉八重子, 服部元史, 近本裕子, 中倉兵庫, 古江健樹, 宮川三平, 甲能深雪, 伊藤克己, 甲斐耕太郎, 中島一朗, 湊之上昌平, 寺岡慧, 秋葉隆, 北山浩嗣, 和田尚弘, 小川由英: 乳児型原発性過蓆酸尿症1型の1歳男児例に対する生体肝腎複合移植の経験. 日本腎臓学会誌 48:22-28, 2006
- 20) 高橋和浩, 服部元史: 小児の透析療法の管理法. 腎と透析 60:876-881, 2006
- 21) 三浦健一郎, 服部元史: 移植腎に伴うアデノウイルス感染症とパルボウイルス感染症. 腎と透析 60:486-489, 2006

## 2. 学会発表

- 1) 服部元史: 小児慢性腎不全患者の生涯にわたる腎不全治療. 第36回日本腎臓学会東部学術集会慢性腎不全, 2006
- 2) 服部元史: 小児腎不全患者. 第51回日本透析医学学術集会・総会スペシャルセッション 2「腎性貧血治療ガイドライン作成を巡って」, 2006
- 3) 服部元史: 成長ホルモンRevisit. 第41回日本小児腎臓病学会学術集会イブニングセミナー, 2006
- 4) 服部元史: 小児腎移植研究会からの中間報告 第39回日本臨床移植学会プレングレスシンポジウム「Steroid Minimization & Withdrawal」, 2006

平成 18 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  
(主任研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長)

小児腎移植におけるタクロリムス併用下のミコフェノール酸 AUC に関する研究

分担研究者 森田 研 北海道大学病院泌尿器科助手

**研究要旨**

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチル(MMF)の適正投与量を検討するために行った移植後 2 週間と 4 週間後のミコフェノール酸 (MPA) 9 点採血による MPA-Area under the curve (AUC) 0-12 値についての平成 17 年度の研究結果では、MPA 血中濃度のパターンは小児と成人との比較で差を認めず、MPA-AUC 0-12 値と MPA トラフ値は相関を認めなかった。また、MPA-AUC 0-12 値と MMF 投与量 (mg/kg, mg/m<sup>2</sup>, mg/body) との相関は認められなかった。MPA-AUC 0-12 値は腎移植後に感染症や副作用を認めた症例では高値であった。以上の結果より、小児で安全且つ効果的な MMF 投与量設定を行うために、さらに MMF の投与量と MPA-AUC の検討を行い、副作用と拒絶反応抑制効果に関する検討を行った。

腎移植後 14 日目・28 日目における MPA-AUC 測定値の小児と成人の差異・体重あたりの投与量との関係の検討では、小児、特に 20kg 以下の低体重児では腎移植後 14 日目・28 日目における MPA-AUC を成人よりも低く設定すべきであると考えられた。MMF、タクロリムス (TAC) の投与量・MPA-AUC、TAC-AUC と拒絶反応抑制効果・感染症・副作用の関係についての検討では、感染症を発症した症例の腎移植後 14 日目の MPA 投与量が高く、移植後 1 週間前後の早期の MPA 濃度測定による投与量設定の必要性が示唆された。また、MPA-AUC の個体間格差に影響する要因 (年齢・ヘマトクリット値・血清アルブミン値・腎機能・併用薬剤) の分析では、年齢・血清アルブミン値・血清クレアチニン値・24 時間 CCr 換算値・TAC トラフレベル・術後週数・ヘマトクリット値・ステロイド併用の有無が有意な MPA-AUC (投与量あたり) 変動要因として示された。

小児腎移植後における TAC 併用下の適正な MMF 投与量を設定するためには、特に低体重児における目標 AUC を成人と比較して低くする必要がある。また、腎移植後 1-3 週の早期の Therapeutic Drug Monitoring を行い MPA-AUC による投与量設定が重要である。今後多施設検討によって、個体間・個体内格差に影響する要因 (患者要因・検査値・併用薬剤など) のデータを蓄積し、個別化が可能となるような方向性が望ましいと考えられた。

## A. 研究目的

平成 17 年度の本研究により、ミコフェノール酸 (MPA) の血中濃度の変動パターンは小児と成人では同様であり、MPA の Area under the curve (AUC) とトラフレベルには相関を認めないことが示された。また小児においても成人と同様に mycophenolate mofetil (MMF) の投与量と AUC には相関を認めず、腎移植後に感染症や MMF の副作用を認めた症例では MPA-AUC は高値であった。また、MPA-AUC を測定する際の採血ポイントは、9 点を用いて算出した結果と、0, 1, 3, 6 時間の 4 点採血により換算した結果が良好な相関を示したため、4 点の必要最小限の測定で予測 AUC を算出することが可能であることが示された。

よって、この研究に引き続き、(1) 小児における適正投与量を設定するために体重あたりの MPA-AUC と投与量の検討を行うこと、(2) MMF-AUC および tacrolimus (TAC)-AUC と、拒絶反応抑制効果・感染症などの副作用との関係を検討すること、(3) MPA-AUC の個体間格差に影響する要因の分析、を目的として平成 18 年度に継続した研究結果をまとめた。

## B. 研究方法

2004 年 7 月以降に北海道大学病院泌尿器科で腎移植を行った症例を対象とした。初期免疫抑制法は Basiliximab (抗 CD25 抗体)、TAC、MMF とステロイドで行った成人 65 例 (男性 38、女性 27)、小児 9 例 (全例男児)。年齢は小児で 2-11 才 (中央値 7 才)、成人で 15-67 才 (中央値 40 才)。MMF の投与量は移植後から 20-25mg/kg/day で開始して、移植後 2 週間と 4 週間後に MMF の生体内活性物質であるミコフェノール酸 (MPA) を 9 点採血によって測定した。MPA-AUC 0-12 値が 30-45  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  になるように投与量の調整を行った。他の免疫抑制剤については Basiliximab を手術日と移植後 4 日目に投与し体重が 35kg 以上の症例では 1 回 20mg, 35kg 未満では 10mg 投与。TAC は移植後

0.2mg/kg/day で開始し、目標 AUC を移植後 1 ヶ月まで 120-150 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  に設定した。MPA-AUC は、2006 年 4 月以降は内服後 0, 1, 3, 6 時間目に測定した限定 4 点により、回帰式を用いて MPA-AUC 予測値を算出した。MPA の測定は HPLC 法で北海道大学病院薬剤部にて行った。

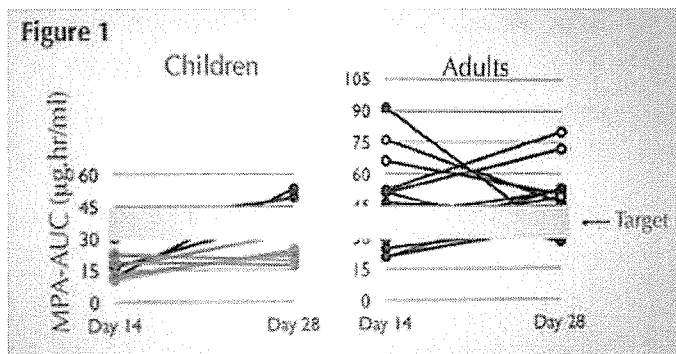
以上の対象において、以下の検討を行った。

- (1) 腎移植後 14 日目・28 日目における MPA-AUC 測定値の小児と成人の差異と、体重あたりの投与量との関係 (成人 20 例と小児 9 例)
- (2) 腎移植後 14 日目・28 日目における MMF、TAC の投与量・MPA-AUC、TAC-AUC と拒絶反応抑制効果・感染症・副作用の関係 (成人 31 例と小児 9 例)
- (3) MPA-AUC の個体間格差に影響する要因 (年齢・ヘマトクリット値・血清アルブミン値・腎機能・併用薬剤) の分析

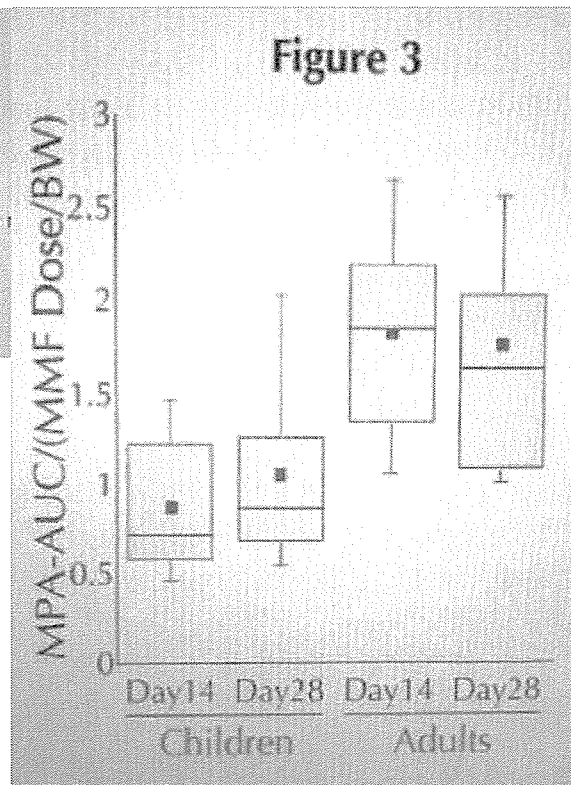
## C. 研究結果

(1) 腎移植後 14 日目・28 日目における MPA-AUC 測定値の小児と成人の差異と、体重あたりの投与量との関係 (成人 20 例と小児 9 例)

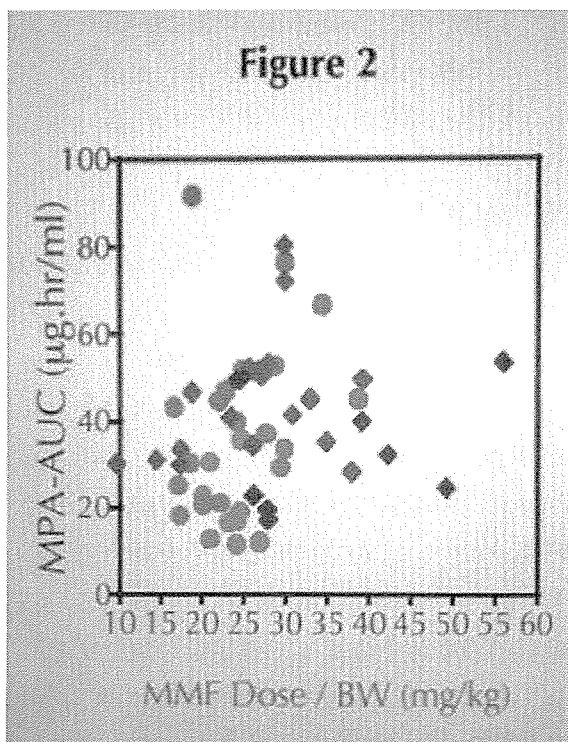
腎移植後 14 日目までは体重から換算した投与量で MMF を投与した結果、小児では想定した MPA-AUC の範囲 (30-45  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ) よりも低い症例が多く、成人ではその範囲を超える症例が多くばらつく結果であった (Figure 1.)。以後 14 日目の AUC から換算して投与量を調整することにより、28 日目には成人ではやや AUC が下降し想定 AUC 範囲に近づいたが、小児では特に体重 20kg 未満の症例 (Figure 1. の緑色ライン) で AUC を増加させるに至らなかった。



また、体重あたりの MMF 投与量と MPA の関係を小児・成人全体でプロットしてみたが、両者にはっきりとした相関関係は示されなかった (Figure 2.)。体重あたりの投与量を体表面積あたりの投与量に変更したがその検討でも相関関係は示されなかった。



Mann-Whitney U-test ( $p=0.01$ )



体重あたりの MPA-AUC を小児と成人で比較したところ、腎移植後 14 日目と 28 日目の比較において、有意に小児では低かった (Figure 3.)。

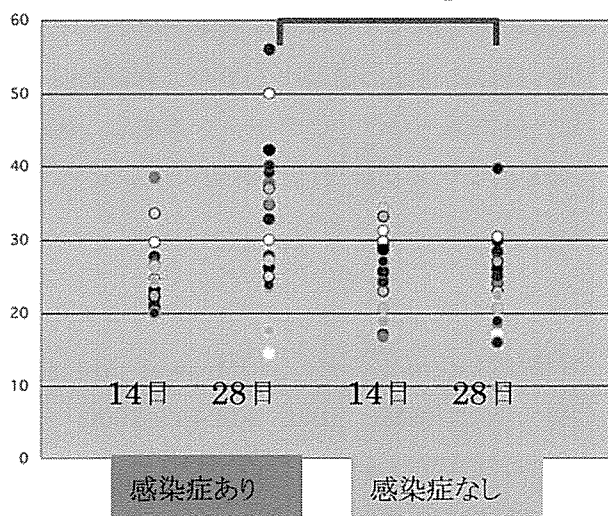
(2) 腎移植後 14 日目・28 日目における MMF、TAC の投与量・MPA-AUC、TAC-AUC と拒絶反応抑制効果・感染症・副作用の関係 (成人 31 例と小児 9 例を含む 40 例での検討)

TAC と MMF の投与量と AUC について、急性拒絶反応を認めた症例と認めなかった症例について投与量・AUC に差があったかどうかにつき、腎移植後 14 日目と 28 日目で比較を行ったが有意な差を認めなかった。

一方、感染症を認めた症例と認めなかった症例について、同様の検討を行ったところ、腎移植後 28 日目の MMF 投与量が感染症を認めなかった群で有意に低かった (Figure 4.)。

Figure 4.

MMF 投与量 (mg/kg/day)  $p < 0.01$

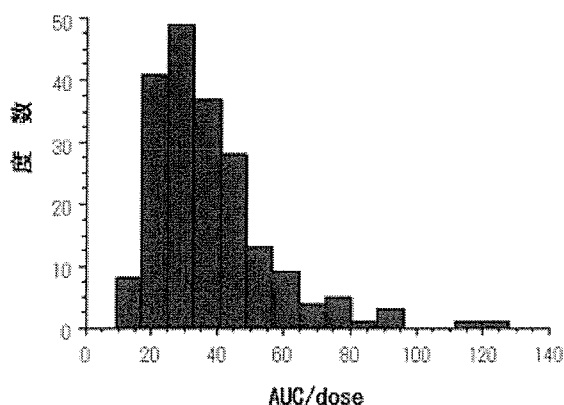


(3) PA-AUC の個体間格差に影響する要因 (年齢・ヘマトクリット値・血清アルブミン値・腎機能・併用薬剤) の分析

成人腎移植症例 64 人 (男 38 人・女 27 人、年齢 15-67 才、年齢中央値 40 才) を対象とし AUC 測定を行った 200 のプロファイルを元に、個体間格差の原因となる要因について検討した結果、単位投与量あたりの AUC は成人症例でも幅広く分布することが判明した (Figure 5.)。

Figure 5.

単位投与量あたり AUC<sub>0-12</sub> の度数分布 (n=200)



MPA-AUC の変動に寄与する要因の単変量解析では、性別・年齢・体重・体表面積・血清アル

ブミン値・24 時間 CCr 換算値・TAC-AUC・TAC トラフレベル・術後週数が有意となった。

一方、多変量解析では、年齢・血清アルブミン値・24 時間 CCr 換算値・TAC トラフレベル・術後週数・ヘマトクリット値が有意となった。しかし、一日投与量による群別解析では、血清クレアチニン値やステロイド併用なども影響する結果が得られた。

#### D. 考察

検討 (1) の結果からは、小児においては特に低体重児 (体重 < 20kg) において、投与量の AUC による再調整によっても目標 AUC に達する症例は少なく、投与量が 30mg/kg/day を越える症例には感染症や消化器症状などの有害事象が多くなるため、成人よりも低いレベルを目標とする必要が示された。また、体重あたりの投与量と AUC に相関が認められないことより、成人同様に個体間格差・個体内格差が大きいことが示唆された。

低体重児では腎移植後早期に急性拒絶反応を発症する例が少数であることを考慮し、体重 20kg 未満の小児では、目標 AUC レベルを 15-30mg/kg/day に抑えるべきであると考えられた。

成人例も含めた検討 (2) において、感染症発症に至る症例は腎移植後 14 日目での MMF 投与量が多かったことより、腎移植後 14 日に至るまでの早期に投与量を再考すべきであると思われ、現在腎移植後 7 日目の AUC プロファイルの検討を加えている。

検討 (3) で認められた単位投与量あたりの AUC の度数分布のばらつきや、依然として認められる個体間・個体内格差の問題が各個人の背景、検査値や腎機能、併用薬剤、移植後経過期間などの要因によって影響されるという事実からも、小児においても MMF 投与量決定において薬物濃度測定による症例の個別化デザインが必要であることが判明した。小児における MPA-AUC 測定による投与量設定と、その成績・有害事象の検討デ

ータを積み重ね、症例要因による影響も踏まえた前向き検討の必要性が再度確認された。

## E. 結論

小児腎移植後における TAC 併用下の適正な MMF 投与量を設定するためには、特に低体重児における目標 AUC を成人と比較して低くする必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Yoshihiko Watarai, Ken Morita, Nobuyuki Fukuzawa, Yoh Takekuma, Harumi Takada, Kojiro Yamazaki, Mitsuru Sugawara, Katsuya Nonomura

Limited sampling strategy for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid under tacrolimus-based immunosuppression after renal transplantation.

American Journal of Transplantation 4; Suppl.11, 186, 2005.

2) Miura M, Itoh T, Kubota K, Ono T, Morita K, Watarai Y, Harada H, Hirano T, Nonomura K. Positive pretransplant flow-panel reactive antibody detected after accelerated acute rejection with negative pretransplant flow crossmatch: A case report. Clin Transplant. 20(Suppl.15): 33-37, 2006.

3) Miura M, Shibata T, Ono T, Morita K, Watarai Y, Nonomura K. Lower target for area-under-the-curve of mycophenolic acid concentration is suitable for pediatric renal transplant recipients. Am J Transplantation and Transplantation. Abstract #1320 (Suppl): 512, 2006.

4) 渡井至彦、森田 研、三浦正義、野々村克也。

ある。また、腎移植後 1-3 週の早期の Therapeutic Drug Monitoring を行い MPA-AUC による投与量設定が重要である。今後多施設検討によって、個体間・個体内格差に影響する要因（患者要因・検査値・併用薬剤など）のデータを蓄積し、個別化が可能となるような方向性が望ましいと考えられた。

腎移植後steroid early withdrawal protocolの検討. 今日の移植. 19(4): 436-442, 2006.

5) 森田 研、渡井至彦、野々村克也. カルシニューリン阻害剤離脱療法. 腎移植・血管外科. 17(2): 153-159, 2006.

### 2. 学会発表

1) Yoshihiko Watarai, Ken Morita, Masayoshi Miura, Nobuyuki Fukuzawa, Hidehiro Kakizaki, Katsuyuki Obigane, Yasushi Nakashima, Satoshi Sasaki, Katsuya Nonomura. Pre-emptive living donor renal transplantation -advantage in growth- 3<sup>rd</sup> Congress of the International Pediatric Transplant Association. August 6-9, 2005. Innsbruck, Austria.

2) 武隈 洋. タクロリムス(TAC)併用腎移植患者におけるミコフェノール酸(MPA)の血中濃度変動要因解析 第40回日本臨床腎移植学会 2007年3月2日、滋賀県大津市



平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金  
 (小児疾患臨床研究事業)  
 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  
 分担研究報告書

腎以外に多くの合併症を有する小児腎移植患児における  
 ミコフェノール酸モフェチルの検討

分担研究者 和田尚弘 静岡県立こども病院腎臓内科医長

**研究要旨** 小児期に腎不全に至る児には、腎以外の合併症を多数有する症例がある。そのような症例では予期せぬ有害事象がおこる可能性がある。今回、様々な腎以外の合併症を有する症候群で、腎不全・透析・腎移植となった症例 5 例について、腎機能の経過と免疫抑制剤の種類・量・安全性を検討した。5 症例とも移植腎は生着しており、血清クレアチニン値(Cr)はほぼ正常であった。維持期の免疫抑制剤は、ステロイド剤、カルシニューリンインヒビター(CI)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) とともに非常に少量で維持され、CI の血中濃度は維持されていた。症候群を呈するような全身性疾患の場合は、家族による生活管理がよく、免疫抑制剤も少ない量で保たれ、有害事象が少ない可能性が考えられた。

**A. 研究目的**

小児期に腎不全を呈する患者の一部に、腎以外の臓器障害や、多くの合併症を有することがあり、最近増加傾向にある。腎不全をきたす症候群も様々なものが知られている。これらの症候群の多くは腎不全以外に多臓器の合併症、精神運動発達遅滞（以下 MR）等多くの問題を抱えている。全身性疾患であることから、薬剤の吸収が通常と異なったり、予想外の有害事象が発生する可能性がある。また、服薬コンプライアンスの問題も発生する。今回我々は 5 例の腎以外の様々な合併症を有する症候群症例の移植について検討したので報告する。

**B. 研究方法**

症例は当院で腎移植を施行した腎以外の合併症を有する症候群患児 5 名である(図 1)。症候群としては、Winchester 症候群(症例 1)、Laurence-moon-wiedel 症候群(症例 2)、Kabuki 症候群(症例 3)、多発奇形

症候群(症例 4)、Jeune 症候群(症例 5)であった。移植時年齢は 7 歳から 17 歳で平均 12 才 3 ヶ月である。すべての症例に対して腹膜透析 (PD) あるいは血液透析 (HD) が行われており、透析から移植までの期間は 2 年 3 ヶ月から 6 年 9 ヶ月で平均 4 年であった。体重は 12kg から 80kg、身長は 95cm から 157cm であった。全例が生体腎移植で、2 名が血液型不適合、3 名が血液型一致の腎移植であった。

図 1：症例のプロフィール

症例	透析導入年齢	方法	移植年齢	体重	身長	血液型
1	8 才	PD-HD	14 才	19kg	116cm	一致
2	15 才	PD	17 才	80kg	157cm	不適合
3	10 才	PD	12 才	24kg	125cm	一致
4	4 才	PD	7 才	12kg	95cm	一致
5	3 才	PD	9 才	16kg	99cm	不適合

この 5 症例における腎機能の経過、長期観察におけ

る維持期の免疫抑制剤の種類と量を、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) を中心として検討した。

### C. 研究結果

症例1はWinchester症候群で、進行性骨融解症、心奇形(肺動脈狭窄、三尖弁・僧帽弁逆流症)を合併し、心胸郭比0.75、心拍出率10-20%の著明な心不全を呈していた。症例2はLaurence-Moon-Wiedel症候群で、MR、著明な肥満、性腺機能不全を合併していた。症例3はKabuki症候群で、MR、特異顔貌、低身長、難聴、右胸心を合併している。症例4は多発奇形症候群で水頭症(脳室-腹腔内シャント施行)、環軸椎脱臼、顔貌異常、MR、肛門狭窄、四肢外表奇形がみられた。症例5はJeune症候群で胸郭低形成、全盲(視神経萎縮、網膜色素変性)、骨盤低形成による著明な腹部膨満を合併している。

各症例の免疫抑制剤を図2に示す。導入時免疫抑制剤は、原則MMFは術前2日前より600-800mg/m<sup>2</sup>を投与し、移植後も同量で継続治療。メチルプレドニゾロンは、術当日500mg/m<sup>2</sup>(Max 500mg)パルス療法を行い、術後1日目2.0mg/kg、術後2-3日目1.5mg/kg、術後4-6日目1.3mg/kg、術後7日目1.0mg/kg、術後8-14日目0.8-1.0mg/kgで以後2週ごとに0.2mg/kg減量。術後6週目からは隔日投与とし2-4mg隔日投与でその量で維持(ステロイドoffはせず)。バシリキシマブは術当日と術後4日目に20mg(体重35kg以上)、10mg(35kg未満)を投与した。シクロスポリン、タクロリムスは血中濃度で適宜変更した。

移植後の経過は、全例移植腎は生着しており、急性拒絶反応は、症例3に1回あったのみである。移植後の血清クレアチニン値(Cr)は、症例1 0.38mg/dl(移植後7年)、症例2 1.1 mg/dl(移植後5年)、症例3 0.81 mg/dl(移植後4年)、症例4 0.43 mg/dl(移植後4年)、症例5 0.50 mg/dl(移植後3年)であり、良好な腎機能が保たれている。

維持期の免疫抑制剤は、全例服薬コンプライアンスは良好であった。ステロイド off とはしていない

が、全例メチルプレドニゾロン2mgを隔日投与で維持されており、体重あたり全例0.1mg/kg以下の量であるため、副作用は見られない。

カルシニューリンインヒビターであるシクロスポリン、タクロリムスは、どの症例も体重あたりの投与量が非常に少なくても血中濃度は維持される傾向にあった。

図2：免疫抑制剤の種類と量

症例	導入	維持	MMF 量 mg/kg	CI 量 mg/kg	CI trough
1	S, CyA, Mz	S, CyA	0	1.5	53
2	S, CyA, Endo	S, CyA, MMF	7	1.5	87
3	S, Tac, MMF, SIM	S, CyA, MMF	21	3.4	71 (C2 435)
4	S, Tac, MMF	S, Tac, MMF	17	0.13	4.7
5	S, Tac, MMF, SIM	S, Tac, MMF	14	0.11	6.6

S:メチルプレドニゾロン、CyA:シクロスポリン、Tac:タクロリムス、Mz:ミザリピン、Endo:シクロフォスファミド、SIM:バシリキシマブ CI:カルシニューリン阻害剤、C2:服用後2時間値

MMFは4例に施行しているが、維持期である現在の体重あたりの投与量は少ない。その理由として、症例2はステロイドを減量・エンドキサンを中止して経過良好であったが、体重あたりのシクロスポリン投与量が少なく、ステロイド剤との2剤維持では長期的予後に不安が残ったため、特に拒絶等のエピソードはなかったがMMFを少量を開始して維持している。症例5は、直接の因果関係の判断が困難であったが、軟便が続いたためいったんMMFを中止した。しかし、症例2と同様に、血中濃度は保たれているが体重あたりのタクロリムス量が少なく、ステロイド剤は最低量を維持したいことから、MMFを

少量から再開して維持している。他の症例（症例 5 も含む）は、移植後の成長が著しく、臨床経過・検査上も順調であることから、増量をせずに経過しており、結果的に体重あたりの投与量は少なかった。

長期的に、問題となる有害事象は 5 例とも認められなかった。

#### D. 考察

5 症例とも、呼吸器疾患、消化器疾患、先天性心疾患、水頭症、精神運動発達遅滞等の様々な問題があり術後管理に難渋した。しかし、現在全例移植腎は生着しており、腎機能低下もほとんどない。

免疫抑制剤は、少ない量で移植腎機能維持が可能であった。5 症例ともなぜ少量の投与量でカルシニューリンインヒビターの血中濃度が保たれるのかは不明である。服薬コンプライアンスに関しては、ほとんど家族が服薬を行っており、食事も家族の介護が必要なことがほとんどであることから、間食も少なく、食事パターンも規則正しいことなどが影響している可能性もある。透析から離脱し腎機能が正常化することで、活動性・自由度が増す思春期の小児腎移植患者と比較し、生活パターンも一定で、家族の管理下になりやすいことが移植腎安定化にもつながっていることも考えられるかもしれない。

しかし、免疫抑制剤が少なかったり、服薬コンプライアンスの悪い症例は、長期的予後が悪いことも報告されており、注意してみていく必要がある。また、血中濃度モニタリングは必須ではあるが、多くの合併症を有する患者では、体重あたりの投与量など小児に対する従来の投与量とを比較し、患者ごとの評価が必要と考えられた。

#### E. 結論

腎以外の合併症を有する患児においても、MMF を含めた免疫抑制剤による有害事象は見られず、安全に使用可能と思われる。今後の長期的観察でのさらなる指摘投与量と有効性・安全性の検討が望まれる。

#### 研究発表

##### 1. 論文発表

Ohta T, Motoyama O, Takahashi K, Hattori M, Shishido S, Wada N, Gotoh Y, Yanagihara T, Hasegawa A, Sakano T: Kidney transplantation in pediatric recipients with mental retardation: Clinical results of a multicenter experience in Japan. Am J Kid Dis 47, 518-527, 2006

Takahashi S, Watanabe T, Wada N, Murakami H, Funaki S, Yan K, Kondo Y, Harada K, Nagata M: Charge selective function in childhood glomerular disease. Pediatric Research 59, 336-340, 2006

Hoshii S, Wada N, Honda M. Japanese Study Group of Pediatric Dialysis: A Survey of peritonitis and exit-site infection and/or tunnel infections in Japanese children on PD Pediatr Nephrol 21, 828-834, 2006

和田尚弘: 低出生体重児へのPD療法。日本小児腎不全学会雑誌 26 巻 42-46, 2006

和田尚弘: 腎・泌尿器疾患——ネフロン癆。今日の小児治療指針第 14 版 pp464-465, 2006 (医学書院)

和田尚弘: 小児の急性腎炎症候群。今日の治療指針 pp993-994, 2006 (医学書院)

和田尚弘: 乳酸アシドーシス(蘇生時)の治療——重曹投与の利点・欠点——。小児内科 38, 1007-1010, 2006

和田尚弘: 検査データの読み取り方——HCO<sub>3</sub>, BE, Na, K, Cl——。Neonatal care Vol 19, 229-233, 2006

和田尚弘: 小児のCAPD療法。総合臨床 Vol 55, 1932-1933, 2006

和田尚弘: 腎性・腎血管性高血圧。小児科診療 69 suppl. 677-679, 2006

高橋昌里, 村上仁彦, 船木聡, 原田研介, 和田尚弘, 楊国昌, 根東義明, 長田道夫: 糸球体疾患における charge selective barrier 機能の検討。発達腎研究会誌 Vol 14, 36-41, 2006

松下香子、和田尚弘、高橋昌里：ジピリダモールあるいはジピリダモール＋ワルファリンには蛋白尿減少効果があるのか。小児内科 Vol 38, 101-105, 2006

長嶋正實、丹羽公一郎、赤木禎治、佐々木彰人、篠原徳子、越後茂之、塚野慎也、石澤瞭、寺井勝、長田道夫、服部元史、和田尚弘、波多江健、飯島一誠、上村治：チアノーゼ性先天性心疾患にみられる腎疾患の頻度、成因解析と診断・治療法の策定。日本小児循環器学会雑誌 22, 58-61, 2006

## 2. 学会発表

和田尚弘：地方病院で小児科医が始めた小児腎移植  
第28回日本小児腎不全学会 大津 2006

平成 18 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  
(主任研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長)

小児腎移植におけるミコフェノール酸の薬物動態に関する研究

分担研究者 木村利美 東京女子医科大学病院薬剤部副部長

**研究要旨**

小児における採血は患児への負荷が大きく、薬物動態の解析には、少数サンプリングが適応できるポピュレーションファーマコキネティクス (PPK) の手法が提案されている。「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」の副次目的としてミコフェノール酸モフェチル (MMF) の薬物動態の検討があげられているが、PPK の実施にはサンプリング数やサンプリングのタイミングが重要であり、既存データに基づいた問題点を把握しておくことが必要である。

MMF は経口投与モデルでかつ、活性代謝物である MPA が腸管循環をすることから、複雑な PPK 解析となり、サンプリング数もかなり多く要することが推察される。PPK 解析にあたっては至適症例数の事前検討が重要であり、今回、PPK 解析手法である NONMEM を利用し、文献値による母集団パラメータから仮想母集団を 10 症例、20 症例、30 症例、50 症例、75 症例、100 症例、200 症例を作成し、さらに各 250 組の母集団に対して PPK 解析を試みた。PPK 解析はラグタイムを含む経口 2 コンパートメントモデルを用いた。至適症例数の評価には、症例数の違いにより、250 組の解析がどの程度の割合で適切な母集団パラメータを算出するかを評価した。

Basic モデルにおいて適切な母集団パラメータの算出率が向上したのは症例数が 75 例以上の時であったが、いずれも不安定な解析を多く含む結果であった。また、症例数が増加しても解析結果はあまり改善せず、解析モデルの選択として腸管循環の検討も必要と考えられた。

医療現場における小児母集団の PPK 解析は、臨床研究の推進に重要な役割を果たすことが期待されているが、MPA は小数サンプリングによる PPK 解析のメリットを十分に活用することが困難であることが示唆される。MPA 母集団パラメータの報告例においても十分な解析結果ではなかった問題を提起している。MPA 薬物動態解析において PPK を導入することは要因解析の目的において有用であるかもしれないが、予定症例数の十分な確保が必要であると考えられた。

## A. 研究目的

小児における薬物動態解析は採血に伴う患児への負荷が大きな問題であり、ポピュレーションファーマコキネティクス (PPK) に基づいた少数サンプリングの利用が提案されている。「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」の副次目的として MPA の薬物動態の検討があげられているが、MPA は活性代謝物が腸管循環を受け、少数サンプリングで PPK を実施した場合、適切な薬物動態解析が行えない可能性が考えられる。PPK の実施にはサンプリング数やサンプリングのタイミングが重要であり、既存データに基づいたサンプリングの問題による影響を把握しておくことが必要である。今回、本研究の用法・用量に準じた血中濃度の仮想データを NONMEM によって準備し、PPK 解析の適応性を検討した。

## B. 研究方法

### 1. 母集団パラメータの文献値調査

- ・国内外の小児低用量 MPA 投与の PPK 解析を検索した
- ・解析モデルは経口 2 コンパートメントモデルによるものとした

### 2. 仮想血中濃度データの作成

文献値より下記の症例数の仮想母集団を作成した。

- ・仮想母集団症例数；10 例、20 例、30 例、50 例、75 例、100 例、200 例
- ・仮想データは 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 12 時間値を想定
- ・平均体表面積：1.0m<sup>2</sup>を想定
- ・仮想母集団の作成は統計解析ソフトウェア R 並びに非線形混合モデル薬物動態解析ソフトウェア NONMEM (Non Linear Mixed Effect Model) を使用し、発生する母集団のパラメータは正規分布とした

### 3. 至適症例数・必須採血ポイントの検討

①各症例数において仮想母集団を 250 組作成し、それぞれの母集団に PPK 解析を行った際に、適切な母集団パラメータが算出される頻度を確認し、至適症例数を検討した

- ・図に解析の概要を示す

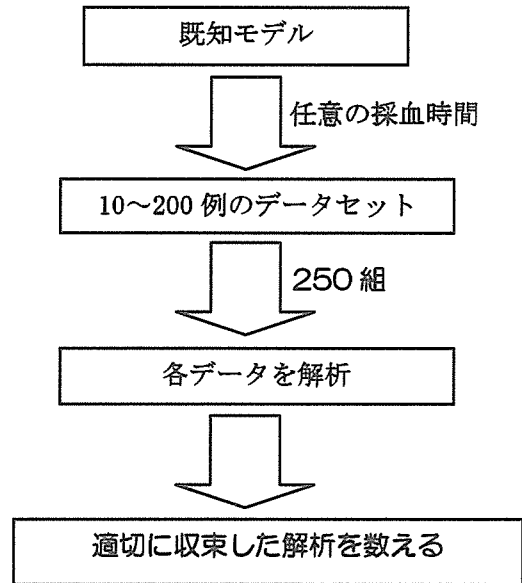


図 解析の流れ

- ・ PPK 解析プログラム：NONMEM Ver. VI
- ・ 解析モデル；ラグタイムを含む経口 2 コンパートメントモデル (ADVAN 3、TRANS 4)

- ・ 個体間変動を表すモデル；対数正規モデル

$$CL_j = CL \times \text{EXP}(\eta_j)$$

$$Vd_j = Vd \times \text{EXP}(\eta_j)$$

ここで、CL、Vd は薬物動態パラメータの平均値、CL<sub>j</sub>、Vd<sub>j</sub> は患児 j 個人の薬物動態パラメータ値、 $\eta_j$  は個体間変動を表し、平均値と患児固有値 (CL と CL<sub>j</sub>、Vd と Vd<sub>j</sub>) の差である。 $\eta_j$  は平均値 0、分散  $\omega_j^2$  の正規分布に従うものとする

- ・ 個体内変動を表すモデル；絶対誤差モデル

$$C_{pij} = C_{pij} + \varepsilon_{ij}$$

ここで C<sub>pij</sub> は患児 j の i 番目における母集団パラメータによる血中濃度推定値、C<sub>pij</sub> は患児 j の

i 番目の血中濃度実測値、 $\varepsilon_{ij}$  は個体内変動を示し、平均値 0、分散  $\delta^2$  の正規分布に従う  
 ・投与量：600mg/m<sup>2</sup>/日、2 分割経口投与

### C. 研究結果

#### 1. MPA 投与時の母集団パラメータの文献値調査

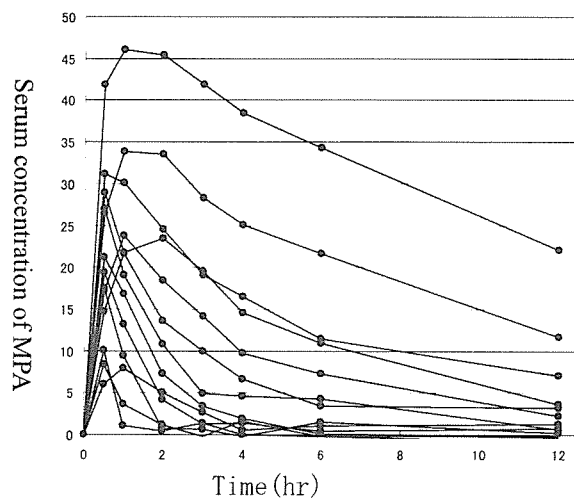
観測血中濃度データを全て記載しているデータはなく、本解析手法と同様に NONMEM を使用した 2 コンパートメントモデル式による母集団解析が行われている下記の Hest RM らのデータを使用し仮想データを作成した。

PK parameter	Mean	CV (%)
CL (/h)	31.0	35.0
V1 (L)	98.0	126.0
V2 (L)	302.0	114.0
Ka (/h)	4.1	136.0
Q (/h)	35.0	-
Lag time (/h)	0.21	-

(Clin Pharmacokinet. 2005;44(10):1083-96)

#### 2. 作成した仮想血中濃度

NONMEM で作成した 75 症例の仮想血中濃度の一部 (15 例) を下図に示した。



仮想母集団 (10 例、20 例、30 例、50 例、75 例、100 例、200 例) における NONMEM 解析による平均母集団パラメータならびに 250 組の収束率を表に示した。

	n=10					
	CL	V1	V2	Q	Ka	T lag
Mean	29.4	93.4	285.4	41.7	2.9	0.19
SD	12.0	37.3	507.2	17.0	0.5	0.01
CV%	40.7	39.9	177.7	40.9	16.5	8.40
Minimum	2.9	6.7	11.6	4.1	1.8	0.10
Maximum	100.2	352.0	7580.6	158.3	4.4	0.20
Convergence	26.0% (60.1%:included unstable analysis)					
	n=20					
	CL	V1	V2	Q	Ka	T lag
Mean	29.5	93.7	255.6	41.8	2.9	0.19
SD	12.0	37.2	196.1	17.0	0.5	0.02
CV%	40.6	39.7	76.7	40.6	16.5	8.41
Minimum	2.9	6.7	11.6	4.1	1.8	0.14
Maximum	100.2	352.0	1688.7	158.3	4.4	0.23
Convergence	26.4% (60.1%:included unstable analysis)					
	n=30					
	CL	V1	V2	Q	Ka	T lag
Mean	27.2	89.0	258.6	39.4	3.0	0.19
SD	10.2	52.8	258.0	24.4	0.7	0.02
CV%	37.4	59.3	99.8	61.8	22.4	11.22
Minimum	1.5	4.2	9.6	2.0	1.7	0.13
Maximum	89.3	703.3	3228.8	350.4	6.1	0.23
Convergence	21.5% (54.9%:included unstable analysis)					
	n=50					
	CL	V1	V2	Q	Ka	T lag
Mean	29.2	92.6	243.8	41.4	2.9	0.19
SD	11.1	33.4	146.8	15.8	0.5	0.02
CV%	38.0	36.0	60.2	38.3	16.6	8.31
Minimum	2.9	6.7	11.6	4.1	1.8	0.14
Maximum	99.0	308.6	1057.0	158.3	4.4	0.23
Convergence	26.0% (60.1%:included unstable analysis)					
	n=75					
	CL	V1	V2	Q	Ka	T lag
Mean	29.2	92.2	241.4	41.5	2.9	0.19
SD	12.8	33.6	200.0	18.2	0.4	0.01
CV%	43.9	36.5	82.9	43.9	13.0	7.07
Minimum	2.1	10.7	30.1	11.1	1.9	0.14
Maximum	172.9	412.8	2085.6	239.7	4.1	0.22
Convergence	26.0% (67.0%:included unstable analysis)					

	n=100					
	CL	V1	V2	Q	Ka	T lag
Mean	30.5	96.2	223.2	43.1	2.9	0.19
SD	22.8	72.3	126.1	32.4	0.3	0.01
CV%	74.9	75.2	56.5	75.2	11.9	6.50
Minimum	0.3	1.0	3.0	0.4	2.1	0.13
Maximum	352.5	1135.5	1607.9	496.8	3.8	0.22
Convergence	28.0% (68.9%:included unstable analysis)					
	n=200					
	CL	V1	V2	Q	Ka	T lag
Mean	28.7	90.6	212.5	40.7	2.9	0.19
SD	10.4	31.7	58.0	14.9	0.3	0.01
CV%	36.5	34.9	40.0	36.6	9.8	5.45
Minimum	1.9	6.0	10.6	3.2	2.2	0.15
Maximum	90.0	227.8	767.7	122.8	3.8	0.21
Convergence	21.7% (66.4%:included unstable analysis)					

PK パラメータの収束値はいずれもほぼ初期値に近いものであったが、CV%は大きな相違が認められた。

#### D. 考察

報告された文献値に従って作成した仮想母集団は2峰性の血中濃度推移を示す症例もあり、腸管循環を示すMPAの特徴を反映した仮想母集団を作成することができていた。

それらに施した NONMEM 解析はラグタイムを含む2コンパートメントモデルを用いたが、母集団パラメータの平均値が初期値に近似してはいたものの、不安定な解析結果が多く認められた。症例数を増やしても安定した収束率に改善は認められず、不安定な収束を含めた改善率をみると、75 症例以上において 70%弱の収束率に改善された結果となっている。これまでのいくつかの報告では NONMEM 解析による結果が十分な解でなかったことが報告されており、MPA の PPK 解析の困難さが示唆される。Funaki らは腸管循環による PPK 解析の有用性も示唆し、戸田らも腸管循環を考慮した PPK 解析を行っているが、腸管循環による MPA 再吸収のタイミングを固定し、生理的な解析が行えていないことから、PPK を MPA 薬物動

態変化の影響因子として、要因解析に用いている。Michel Mourad らは MPA が有意に腸管循環を起こしている症例があり、副作用との関連性を報告していることから、MPA には腸管循環を考慮した解析が必要であると共に、解析の困難さから、かなり大きな母集団における多数の採血が必要であると考えられる。臨床においてはノンコンパートメントモデルによる解析が有用であるかもしれない。いずれにせよ、少数採血による MPA の薬物動態解析は、至適な母集団パラメータを算出することが困難である。仮に PPK を行う際にも個々の症例を PK 解析した平均値・分散値の比較やブートストラップ法などによるモデル式の安定性を評価することは不可欠であると考えられた。

臨床研究においては、特に小児における薬物動態解析は患者の採血量・回数などの患児への負荷が大きな問題であり、臨床のスタッフにおける業務軽減からも、採血スケジュールの確定は重要であり、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスでは、PPK や最適サンプリング理論 (Optimal Sampling Theory) に基づいた少数サンプリングの利用が提案されている。今回、過去の成績などを用いたシミュレーションを行ったが、母集団薬物動態に直接関わる試験デザイン (採血時点あるいはサンプルサイズなど) の影響によるモデルの安定性などの検討に際し有用であると考えられた。

#### E. 結論

MPA は腸管循環を示し経口投与におけるモデル解析はかなり複雑な解析となる。今回の研究ではノンコンパートメントモデルによる薬物動態解析を原則としているが、PPK を施行する際にはかなり多くの症例と FULL sampling が必要であり、少数サンプリングによる PPK の場合には要因解析のデータとして捉えるべきであると考えられる。



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 木村利美, 佐藤雅彦, 野々山勝人, 矢後和夫, 石井正浩, 砂川慶介. Arbekcin の新生児母集団パラメータに基づいた初期投与法の再評価. 日本化学療法学会雑誌, 54:520-525, 2006
2. 木村利美, 矢後和夫. 小児における薬物動態の特徴を理解する. 薬局, 57:163-167, 2006
3. 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 : 41-47, 2006
4. 木村利美. これだけは知っておきたいTDM. TDM研究, 23 (Suppl) : s110-111, 2006
5. 佐川賢一, 櫛田賢次, 木村利美, 伊東俊雅, 岡田賢二, 石川洋一, 内田智美, 坂本治彦, 小好男, 安田和恵, 今村めぐみ:小児のくすり Q&A. じほう, 東京, 2006 ; 3-11

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金  
(小児疾患臨床研究事業)

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)  
分担研究報告書

質の高い、小児腎移植ミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、  
臨床試験実施のために

分担研究者 土田 尚 国立成育医療センター総合診療部医師

**研究要旨**

ミコフェノール酸モフェチル (Mycophenolate Mofetil, MMF) は、我が国では、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。MMF は、最近では成人でも、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いる。小児科領域、特に国内での小児腎移植におけるプライオリティーの高い医薬品である 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・実施することは急務である。更には、質の高い臨床試験の実施を目指したい。小児腎移植 MMF 臨床試験には、必ずしも、このようなことに慣れた担当医師が携わることになるとは限らないことが予想される。本年度は、本分担研究として、医薬品の承認審査経験を生かし、臨床試験の実施の基準 (Good Clinical Practice、GCP) を意識した、質の高い臨床試験を遂行するための思索を試みた。

また、小児腎移植後の免疫抑制は、抗がん剤併用療法と同様、MMF との併用療法とされることから、その際使用される医薬品の現時点での国内添付文書の記載等の比較・検討を行った。

**A. 研究目的**

本分担研究では、1) 質の高い臨床試験を遂行するために、臨床試験の実施の基準であるGCPを中心として、そのエッセンスをまとめること、2) 小児腎移植MMFとの併用療法については、先行した、抗がん剤併用療法に関する検討会での検討を参考とし、近い将来には抗がん剤併用療法検討と同様のエビデンス評価をすることに備えて、小児腎移植で使用される医薬品の現時点での国内添付文書の記載内容を比較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、種々文献及び日・米・欧の規制当局等が提供する情報等をインターネット検索した結果等を参考にした。

**C. 研究結果**

1. 医学研究での倫理原則

ここでは、本分担研究の性質も考慮し、まず、医学研究でのインフォームド・コンセントを中心に、医学研究での倫理原則の流れについてま

とめたいと思う。本来、Information（情報・説明）に基づくConsent（同意・承諾）であるインフォームド・コンセント（Informed Consent）は、臨床医療の場でも、医学研究の場でも重要なものである。しかしながら、臨床医療でのインフォームド・コンセントと医学研究でのインフォームド・コンセントでは歴史等において異なるところがあるとされている。個人的には、その理念は一であると考えている。但し、前田等が指摘しているように、前者は1914年シュレンドルフ対ニューヨーク病院協会事件のニューヨーク州最高裁判所判決にみられる同意原則や1957年サルゴ事件のカリフォルニア州控訴裁判所判決で初めて使用されたインフォームド・コンセントという語等にもみられるように、判例の積み重ねにより発展したものである。日本でもまったく同様に、早い時期から治療行為に対する患者の同意の重要性は指摘されており、昭和5年（1930年）長崎地方裁判所佐世保支部が同意を欠く違法行為との理由により病院側に慰謝料の支払いを命じた事例や昭和40年（1979年）患者の意思と医師の説明や説明に関する論文、その後、同意の法的側面等の論文発表がなされるといった学界の状況もあり、説明義務に言及する裁判例が現れはじめたとされている。<sup>1)</sup> 昭和56年（1981年）最高裁判所ははじめて同意の前提としての説明義務について判断を下している。

後者はナチスの非人道的な人体実験の反省に端を発したものであると簡単には整理できない。

ニュルンベルク綱領は、ナチスの非人道的な人体実験を裁くニュルンベルグ裁判の判決で示されたものである。<sup>2,3)</sup> そこには自由意思による同意を含み、医学実験が許容されるための10ヶ条が示されている。

ヘルシンキ宣言は、ヒトを対象とする医学研

究の倫理的原則として、世界医師会が1964年採択し、以後追加・修正を経て、発展させてきたものである。<sup>3,4,5)</sup> 有名なことではあるが、第14項には、研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する陳述を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならないと示されている。

米国では、タスキギーでの梅毒研究事件を受けて、1974年被験者保護のための国家研究法が制定・施行された。その後、1979年ベルモント・リポートが発行された。ベルモント・リポートはヒトを対象とする研究での被験者保護に関する倫理原則と指針が示されている。<sup>3,6,7)</sup>

日本でも、1997年にGCPが整備されて以降（後述）、2001年いわゆる三省指針である、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針が示された。<sup>8)</sup> その後、遺伝子治療臨床研究に関する指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針が示された。<sup>9,10,11)</sup> 小児腎移植MMF臨床試験の場合には、臨床研究に関する倫理指針に従うこととなる。この指針には、その目的に、医学系研究の推進を図る上での臨床研究の重要性を踏まえつつ、個人の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から臨床研究に携わるすべての関係者が遵守すべき事項を定めることにより、社会の理解と協力を得て、臨床研究の適正な推進が図られることが挙げられている。ヘルシンキ宣言での倫理規範に基づいており、日本の個人情報の保護に関する法律を受けて、全部改正されている。

医学の発展のためには、ヒトを対象とする研究が執り行われる必然があろう。医学研究での倫理原則の流れを、プロトコルが完成されるこの時点で体系的にみていくことは、小児腎移植MMF臨床試験を開始するにあたって、非常に大切なことであると思われる。

## 2. GCP

日・米・EU三極での新医薬品の承認審査関連規制の調和を図ることにより、データの国際的相互受入れを実現し、臨床試験や動物実験等の不必要な繰り返しを防ぎ、承認審査を迅速化するとともに、新医薬品の研究開発を促進し、もって優れた新医薬品をより早く患者の手元に届けることを目的にInternational Conference on Harmonizationが創設された。<sup>12)</sup> ICHと呼ばれており、日米EU医薬品規制調和国際会議と訳されている。ここで多くのガイドラインが合意されている。臨床試験の実施の基準であるGood Clinical Practice (GCP) は、1996年合意に至った。GCPは有効性(Efficacy)のトピックであり、E6であるが、一般的にICH-GCPと呼ばれる。<sup>13)</sup> これを受けて、日本では、1997年実情に合うよう、一部修正された答申GCP<sup>14)</sup>が整備された。これは後に、省令GCP<sup>15)</sup>(新GCPとも言われる。)となった。それまでにも、臨床試験実施の際のルールとして、いわゆる旧GCPが存在していたが、薬事法に直接の根拠を持つものではなかったために、薬事法の下位の命令である新GCPとは違い、旧GCPの実施上には限界のあったものとされている。GCPの骨子が、倫理性、科学性及び信頼性の確保であることは言うまでもない。倫理的配慮としては、被験者となるべき者の選定や被験者に対する責務といった条項等がみられる。

医薬品の臨床試験、つまり治験や製造販売後の調査や試験の際にはGCPを遵守しなければならない。厳密な意味では、小児腎移植MMF臨床試験の場合には、GCPを遵守するには当たらない。しかしながら、これまで述べてきた医学研究での倫理原則の流れ等を考えれば、本臨床試験でも、その理念は皆で共有したいものである。

なお、日本のGCPはJ-GCPと言われること

がある。日本ではソリブジン禍等を経てきていること、また、一般的に日本のGCPは治験を対象としていることから、治験に限らずすべての臨床試験を対象としているICH-GCPより手続き等本質でないとと思われる部分において煩雑となってしまう、肝腎な臨床試験自体が進みにくくなっている。このことは、医師主導治験においても同様にあてはまるとされていることを追記しておく。

GCPは、医師主導治験にも対応させる必要があったことで、その後、改正GCPが施行されている。<sup>16)</sup>

いずれも運用通知については、省略した。

ICH-GCPについて言えば、E11では、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスが出されている。<sup>17,18)</sup> これには、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスに関する質疑応答集(Q&A)というものが付されており、邦訳されている。<sup>19)</sup> ここで示されているインフォームド・アセント等の内容は、今回の小児腎移植MMF臨床試験でも応用できる部分があるものと思われ、実際の同意説明文書作成時にも参考にされた。

## 3. 医師主導治験

今回の自主的な臨床試験をMMFの小児腎移植の適応取得に関連するものにとらえるのであれば、これは医師主導治験に近いものとも言えるであろう。

2002年7月に薬事法が改正され、これまでのように製薬企業が主体ではなく、医師が主体となって実施する治験、医師主導治験の道が開かれた。

前述したように、医師主導治験ではそのためのGCPに置き換えられた。<sup>16)</sup> しかしながら、日本の医師主導治験のGCPは、当初、製薬企業主体の、いわゆる治験のGCPが読み替えられたこ