

とで、多くの不都合が生じたとされている。個人的には、医師主導治験に携わった経験として、新生児及び小児の全身麻酔補助としてのクエン酸フェンタニルの治験調整医師をさせていただいたところである。少し前に、その経験から副作用情報等のハンドリングを中心にまとめた。²⁰⁾ 一般的に医師主導治験では、製薬企業が採算等の理由から興味を示さないが、臨床現場では必要性の高い医薬品が多く扱われるであろうと言われている。MMFやクエン酸フェンタニルの置かれた事情はそうではないが、種々の理由により、今回のような質の高い臨床試験を実施したいとする機会は今後ますます増えよう。医師主導治験はその手段を具現したものの一つであると思う。医師主導治験自体も、その理念も、今後も必要とされるものであるからこそ、解決できる問題点は解決しつつ、良い形に改善されていくことが望まれる。

小児腎移植 MMF 臨床試験でも、質を高く保つために、プロトコルの倫理性及び科学性の担保、データの信頼性の確保、治験審査委員会 (Institutional Review Board、IRB) での審査、モニタリングや監査等について考察していくことが今後も引き続き重要となってくるであろう。

4. 安全性情報

そもそも、医師等は、医薬品または医療機器について、当該品目の副作用によるものと疑われる症例等を知った場合、必要であると認める時は、薬事法第 77 条の 4 の 2 の第 2 項の規定により、厚生労働大臣に報告しなければならないことになっている。

製薬企業等は、副作用によるものと疑われる症例等を知った時は、薬事法第 77 条の 4 の 2 第 1 項の規定により、厚生労働省 (平成 15 年 7 月の薬事法改正により同法第 77 条の 4 の 5 第 3

項の規定に基づき、平成 16 年 4 月からは独立行政法人医薬品医療機器総合機構) に対して報告することが義務付けられている。

ICHにも、安全性情報の取り扱いについてのガイドラインがあり²¹⁾、日本でも通知が発出されている。²²⁾

用語の定義は以下のとおりとなっている。

有害事象 (Adverse Event (or Experience)、AE) とは、医薬品が投与された患者または被験者に生じた好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状、または病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。(臨床試験の進め方では、治験の場合には治験薬。医師主導治験では、放射線治療、外科手術、あるいは医療機器等の介入手段が適用された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事も含まれると説明されている。³⁾)

副作用 (Adverse Drug Reaction、ADR) とは、病気の予防、診断もしくは治療、または生理機能を変える目的で投与された (投与量にかかわらず) 医薬品に対する反応のうち、有害で意図しないもの。医薬品に対する反応とは、有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないものを言う。

予測できない副作用 (Unexpected Adverse Drug Reaction) とは、副作用のうち、治験担当医師用治験薬概要 (Investigator's Brochure 以下、治験薬概要) に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないもの。予測性の判断基準としては、治験薬概要書、添付文書等が相当する。

重篤な有害事象または副作用とは、医薬品が

投与された（投与量にかかわらない）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものを言う。

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの
- c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- e. 先天異常を来すもの

（重症という言葉は、ある特定の事象の強さ（激しさ）を表現するために使われることが多い（心筋梗塞の程度が軽度（mild）、中等度（moderate）、高度（重症、severe）のように。）しかしながら、重症の場合でも医学的意義は比較的小さい（重症の頭痛のように）こともある。重症は重篤と同義ではない。重篤は、患者の生命または機能を危険にさらす事象に関連した患者や事象の転帰または処置基準に基づく用語である。重篤度（重症度ではない）が規制上の報告義務を規定する指針になるとの記載もある。）

被験者を守るために、使用される医薬品の安全性が確保されることは、すべての臨床試験において重要なこととなる。小児腎移植 MMF 臨床試験実施の前に、今一度、医薬品の安全性の確保について再確認をしたい。

ここでは、安全性情報の報告に関する詳細、例えば報告の手順等については省いた。

5. 医学研究での個人情報の保護

2005年4月から、個人情報の保護に関する法律が施行されたが、医学研究での個人情報の取扱いについては、特に適正な取扱いを確保する分野として検討されてきた。²³⁾

個人情報の保護に関する法律第50条（適用除外）第1項第3号では、大学その他の学術研

究を目的とする機関若しくは団体又はそれらに属する者 学術研究の用に供する目的については個人情報取扱事業者でも個人情報取扱事業者の義務等の規定は適用しないとなっている。²⁴⁾ 第35条（主務大臣の権限の行使の制限）第2項で、学術研究活動に対する情報提供行為は主務大臣は権限を行使しないとされている。民間病院や私立大学病院は、個人情報保護法の対象の個人情報取扱事業者とはなるが、カルテ情報の提供行為については個人情報保護法による制約を受けないということになる。なお、国立病院であれば行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律、また国立大学病院や国立病院機構であれば独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律が適用され、目的以外の使用はできないが専ら統計の作成又は学術研究の目的のために保有個人情報を提供する時はその限りではないとなっている。公立病院の場合にも当該地方公共団体の個人情報保護条例が適用されることとなる。いずれの場合にも、概ね、まずは、カルテ情報等の個人情報を用いて医学研究を適正に実施するためには、前述した、関連する医学研究の倫理指針^{8, 10, 11)}と医療分野で個人情報の適正な取扱いが確保されるようできた、医療・介護関連事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン²⁵⁾に十分留意して、遵守される必要があるということになる。²³⁾ 小児腎移植MMF臨床試験でももちろん、個人情報の保護について、十分に意識する必要がある。

なお、医学研究とは位置付けられない、例えば地域がん登録事業等については、個人情報の保護に関する法律第16条（目的利用の制限）と第23条（第三者提供の制限）を受けるものの、公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるときは、本人同

意原則の例外ともされている。

質の高い、小児腎移植 MMF 臨床試験を遂行するためには、以上のような、医学研究での倫理原則、GCP、医師主導治験、安全性情報や医学研究での個人情報保護等の情報・知識を体系的に見直し、そこから、あらためて、いわゆる臨床試験の作法としての学び直しという姿勢を持つことも大切ではないかと考える。

6. 小児腎移植MMF臨床試験でMMFと併用療法される医薬品の情報

まず、この小児腎移植 MMF 臨床試験を実施することになる、国内医療施設がその当時（2005年）使用していた小児腎移植におけるプロトコルをいくつか入手し、小児腎移植で MMF と併用される医薬品は、医療施設によって相違はあるものの、ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス及びバシリキシマブであると判断した。

次に、これら MMF と併用される医薬品の、非常に粗い比較ではあるが、国内添付文書の記載ぶり（効能・効果、用法・用量、使用上の注意等）について、小児腎移植に限らず、小児科領域での使用について見比べた。更に、いくつかの、国内小児腎移植におけるプロトコルを医薬品毎抜粋し、概略を記したものを表 1. にまとめた。

更に、MMF 及びこれと併用される医薬品の国内添付文書の記載ぶり（効能・効果、用法・用量、使用上の注意、備考は薬物導体を中心にみていったもの等）について、更に細かく比較したものを表 2. にまとめた。

本年度は、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併用療法医薬品についての、現時点での国内添付文書の記載内容を比較した。

表 1. 小児腎移植における国内プロトコル比較表

シクロスポリン (ネオーラル®内 用液、カプセル)	MMF (セルセプト®カ プセル)	タクロリムス (プログラフ®カ プセル、顆粒)	ステロイド (メドロール®錠 剤)	バシリキシマブ (シムレクト®注 射液)
---------------------------------	-------------------------	-------------------------------	-------------------------	----------------------------

添付文書の記載：効能効果、用法用量

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、 <u>脾移植</u>	①腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)、②下記の臓器移植における拒絶反応の抑制—腎移植、心移	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、 <u>脾移植</u>	外科領域：臓器・組織移植に対する外科的侵襲 (内科・小児科領域としてネフローゼ、膠原病等の記載がある)	腎移植後の急性拒絶反応の抑制
--	--	--	--	----------------

	植、肝移植、肺移植、 膵移植			
通常、移植1日前から 1日量9～12mg/kgを1 日2回に分けて経口 投与し、以後1日 2mg/kg ずつ減量す る。維持量は1日量4 ～6mg/kg を標準とす る。	①通常成人には、1回 1500mg を1日2回12 時間毎に食後経口投 与、 ②通常成人には、1回 1000mg を1日2回12 時間毎に食後経口投 与。1日3000mg を上 限とする。	通常、移植2日前から 1回0.15mg/kg を1日 2回経口投与、術後初 期には1回0.15mg/kg を1日2回経口投与 し、以後徐々に減量。 維持量は0.06mg/kg、1 日2回経口投与。	通常成人には、1日4 ～48mg を1～4回に 分割経口投与。	通常成人には、40mg を総用量とし、20mg ずつ2回に分けて静 脈内に注射する。初回 は移植術前2時間以 内に、2回目は移植後 4日後。
①低出生体重児、新生 児又は乳児に対する 安全性は確立してい ない(使用経験が少な い)ので、適応患者の 選択を慎重に行い、投 与する際には患者の 状態を十分に観察す ること。 ②一般に小児での多 毛の発現率(10～ 18%)は成人(2～6%) に比べ高い傾向があ る。 ③一般に小児と成人 の副作用の発現率は 同程度(35%前後)で あるが、ネフローゼ症 候群に対する臨床試 験の結果では成人(18 ～32%)に比べ小児 (26～41%)で発現率 が高い傾向がみられ、 特に小児での多毛(10 ～18%)、Al-P 上昇 (7%前後)の発現が	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)。	骨髄移植及び腎移植 では低出生体重児、新 生児、乳児、幼児に対 する安全性は確立し ていない(使用経験が 少ない)。	①観察を十分に行う こと(小児等への発育 抑制があらわれるこ とがある)。 ②長期投与した場合、 頭蓋内圧亢進症状が あらわれりことがあ る。	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(国内 での使用経験が少な い)。なお、外国にお ける使用経験につい ては【薬物動態】の項 参照。

成人（多毛：2～3%、AI-P 上昇：1%前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。				
---	--	--	--	--

腎移植時

A. 手術前日より 8～12mg/kg/日を 1日2回に分けて経口投与し、血中濃度を目安にしながら、投与量を調節する。必要に応じ、静注製剤を使用する。	A. 術後より、600～800mg/m ² /日を 1日2回に分けて投与する。		A. ステロイドとしての記載→原則として術日に IV 300mg/BASm ² 投与する。	A. 35kg 未満のは、20mg を移植術前 2時間以内に 10mg、術 4 日後に 10mg を投与する。
		B. 術前 3 日前 経口 0.2mg/kg/日。 術後直後より持続静注 0.03mg/kg/日 (target 15ng/mL)。 術後 2～3 日 経口 0.20mg/kg/日。(target 10～15ng/mL 確保)。 ～1M 10～15ng/mL、 ～3M 8～12 ng/mL、 ～6M 7～9 ng/mL、 6M～ 5～6 ng/mL、	B. ソルメドロールとしての記載→手術当日 125mg IV。 術翌日 40mg/m ² IV。 Day 2 40mg/m ² IV。	B. D0 と D4 に IV 35kg より大きい場合 20mg、35kg 以下の場合 10mg。
	C. 術前 2 日前より 600mg/m ²	C. POD-2 より 0.3mg/kg/日。 POD0 朝内服術中より POD5 まで 0.05mg/kg/日 DIV 平均 12-15 POD6-14 12-15 POD28- 10 前後	C. 術中 500mg/m ² (max500)。 POD1 2.0mg/kg IV POD2-3 1.5mg/kg IV POD4-6 1.3mg/kg IV POD7 1.0mg/kg IV POD8-14 0.8-1.0mg/kg PO	C. POD0&4 20mg(35kg 以上), 10mg(35kg 未満)

		POD3M- 5-8	以後 2 週 毎に 0.2mg/kg 減量。 POD6W からは隔日投 与。	
D. 初期 7mg/kg 04~13 週 目 標 AUC 3000ng.hr/mL 13 週以降 目標 AUC 2000ng/hr/mL	D. 01~ 30mg/kg/日 分 2。	D. 初期 0.4mg/kg/日 (-20kg 0.75、 20-30kg 0.45、 30-40kg 0.40、 40kg 以上 0.3。 04~13 週 目 標 AUC 90ng/hr/mL。 13 週以降 目 標 AUC 50ng/hr/mL。	D. PSL としての記載 →0d 2.0mg/kg/日 pre 1/2 量 IV、post IV×2 1d 2.0mg/kg/日 2d 2.0mg/kg/日 3d 1.75mg/kg/日 4d 1.25mg/kg/日 5d 1.25mg/kg/日 6d 1.0mg/kg/日 2W 毎 0.25/kg/日	D. 35kg未満 d0 と d4 10mg 30 分。 35kg 以上 d0 と d4 20mg30 分。 なお、エンドキサン P (夕) 生涯 168mg/kg (2mg/kg/日×7 日間 ×12 週) -10~-01POD 100mg/ 日(2mg/kg) 01POD 200mg/日 → 服 用 総 計 6000-7000mg → プ レ デ ィ ニ ン 6mg/kd/日

維持療法

A. 術後 6 ヶ月ま ではシクロスポリン、 MMF、ステロイドの 3 剤併用療法とする。 投与量は血中濃度を 参考に調節する。	A. 600~800mg/m ² /日 を 1 日 2 回に分けて投 与する。		A. コルチコステ ロイドとしての記載 →初回入院期間中に 4mg/0mg の隔日投与 にもっていく(可能で あれば 6 ヶ月で中止 する)。 1 週目 20mg/日、 2 週目 16mg/日、 3 週目 12mg/日、 4 週目 8mg/日、 5 週目 8mg/0 or 6mg/0 6 週目 4mg/0	
			C. 2-4mgADT となつ	

			たらその量で維持(ステロイド off はせず)。	
			D. 維持量は 0.2 ~ 0.25mg/kg/日	

拒絶反応発現時の治療

				A. 拒絶反応が起きた場合は、ステロイドパルスにて治療する。ステロイドパルスで効果が見られない場合には、主治医の判断にて抗体療法等適切な処置を行う。
--	--	--	--	--

プロトコル略号

- A. 小児腎移植研究会プロトコル 2002/Steroid reduction/withdrawal
- B. 北海道大学病院 2004/09/18
- C. 腎移植プロトコル (静岡県立こども病院)
- D. 名古屋第二赤十字病院小児科移植免疫抑制剤プロトコル

表 2. 小児腎移植における国内使用医薬品

医薬品名	投与経路	適応	小児の適応	用量	適宜増減	小児の用量	使用上の注意—小児等への投与	備考
MMF (セルセプト [®])	経口 (カプセル)	①腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)、②下記の臓器移植	×	①通常成人には、1回 1500mg を 1日 2回 12 時間毎に食後経口投与、 ②通常成人には、1回 1000mg を 1日 2回 12 時間毎に食後経口投与。1日 3000mg を上限とす	○	×	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)。	・薬物動態に 3ヶ月～18歳以下の経口混濁剤液 600mg/m ² 反復経口投与時の T _{max} 、C _{max} 、AUC ₀₋₁₂ の移植後 7日目、移植後 3ヶ月目のデータがある。 ・併用注意にアゼチオプリン及びミゾリビ

		における拒絶反応の抑制－腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植		る。				<p>ン→骨髄機能抑制が起こるおそれがある、タクロリムス→本剤の血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。</p> <p>・使用上の注意、重要な基本的注意に、効能・効果にある既存の治療とは、高用量ステロイド、乾燥抗ヒトリンパ球ウマ免疫グロブリン（ALG）、ムロモナーブ－CD3 等とある。</p> <p>・重要な基本的注意に、他の免疫抑制剤（副腎皮質ホルモン剤を除く）と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫及び他の悪性腫瘍（特に皮膚）が発現する可能性があるため、十分注意することとある。</p>
メチルブニゾン錠（メドロール錠 [®] ）	経口（錠剤）	外科領域：臓器・組織移植に対する外科的侵襲（内科・小児科領域としてネフローゼ、膠原病等の記載がある）	×	通常成人には、1日4～48mgを1～4回に分割経口投与。	○	×	<p>①観察を十分に行うこと（小児等への発育抑制があらわれることがある）。</p> <p>②長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症があらわれりことがある。</p>	<p>・併用注意にシクロスポリン→双方の血中濃度が上昇するおそれがある。また痙攣が起こるおそれがある。必要に応じて本剤又はシクロスポリンを減量するなど用量に注意することとある。</p>
プレ	経口	外科領域：臓器・	×	通常成人には、1日	○	×	①低出生体重児、新	・併用注意にシクロス

ド ゾ ン 錠 (ブ レ ド ニ ン 錠 ^{*)})	(錠 剤)	組織移植に対す る外科的侵襲 (内科・小児科領 域としてネフロ ーゼ、膠原病等の 記載がある)		5~60mgを1日1~ 4回に分割経口投 与。		生児、乳児、幼児又 は小児の発育抑制が あらわれることがあ るので、観察を十分 に行うこと。 ②頭蓋内圧亢進症状 や高血圧性脳症があ らわれることがあ る。	ポリン→他の副腎皮 質ホルモン剤の大量 投与で、シクロスポリ ンの血中濃度が上昇 するとの報告がある ので、併用する場合 には用量に注意するこ ととある。	
注 射 用 コ ク 酸 ブ レ ド ニ ン ナ ト リ ウ ム (水 溶 性 ブ レ ド ニ ン ^{*)})	筋肉 内注 射	外科領域：臓器・ 組織移植に対す る外科的侵襲の 経口投与不能時 筋肉内注射(この 適応では筋肉内 注射のみ) (内科・小児科領 域としてネフロ ーゼ、膠原病等の 記載がある)	×	通常成人には、1回 10~50mgを3~6時 間毎に筋肉内注射。	○	×	①低出生体重児、新 生児、乳児、幼児又 は小児の発育抑制が あらわれることがあ るので、観察を十分 に行うこと。 ②頭蓋内圧亢進症状 や高血圧性脳症があ らわれることがあ る。 ③低出生体重児、新 生児、乳児、幼児又 は小児では、特に投 与部位の組織の萎縮 (陥没)を起しや すいので、筋肉内又 は皮内注射は避ける こと。	・併用注意にシクロ スポリン→他の副腎皮 質ホルモン剤の大量 投与で、シクロスポリ ンの血中濃度が上昇 するとの報告がある ので、併用する場合 には用量に注意するこ ととある。 ・適用上の注意に、筋 肉内注射はやむを得 ない場合のみ、必要最 小限に行うこと。同一 部位への反復注射は 行わないこと。特に低 出生体重児、新生児、 乳児、幼児、小児には 注意することとある。
シ ク ロ ス ポ リ ン 液 (サ ン デ イ ミ ユ ン 内 用 液 ^{*)} 、	経口 (内 用 液、 カプ セル)	下記の臓器移植 における拒絶反 応の抑制一腎移 植、肝移植、心移 植、肺移植、 <u>脾移 植</u>	×	通常、移植1日前か ら1日量として9~ 12mg/kgを1日1 回又は2回に分け て経口投与し、以後 1日2mg/kgずつ減 量する。維持量は1 日量4~6mg/kgを 標準とする。	△ (症 状 に よ り 適 宜 増	△ (ブ ロ キ ロ 表 示)	①低出生体重児、新 生児又は乳児に対す る安全性は確立して いない(使用経験が 少ない)ので、適応 患者の選択を慎重に 行い、投与する際 には患者の状態を十分 に観察すること。 ②一般に小児での多	・用法用量の使用上の 注意には、臓器移植に おいて、3剤あるいは 4剤の免疫抑制剤を組 み合わせた多剤併用 療法を行う場合には、 本剤の初期投与量を 低く設定することが 可能な場合もあるが、 移植患者の状態及び

カブセル <small>®</small>)				減)	毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。 ③一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、AI-P上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、AI-P上昇：1%前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。	併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節することとある。 ・併用禁忌にタクロリムス→タクロリムス一本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこととある。 ・併用注意にムロモナブCD3、抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）製剤等→過度の免疫抑制が起こることがあるとある。 ・併用注意に副腎皮質ホルモン剤→高用量メチルプレドニゾンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾンのクリアランスを低下させるとの報告もあるとある。 ・使用上の注意、重要な基本的注意に、副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、
----------------------------	--	--	--	----	---	--

								リンパ腫発生の可能性。本剤の投与で副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能とある。
シクロスポリン注射液（生食又はブドウ糖で希釈し点滴静注）*	注射液（生食又はブドウ糖で希釈し点滴静注）	上記シクロスポリン経口剤と同じ。	×	通常、移植1日前から1日量3～5mg/kgを投与。内服可能となったら速やかに経口投与に切り換える。	△（投与量を調節）	△（プロキロ表示）	低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。	・上記シクロスポリン経口剤と同じ。 ・なお、用法及び用量に関連する使用上の注意には、臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節することとある。
シクロスポリン製剤（ネオラル内服液 [*] 、カプセル [*] ）	経口（内服液、カプセル）	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、 <u>脾移植</u>	×	通常、移植1日前から1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とする。	△（症状により適宜増減）	△（プロキロ表示）	上記シクロスポリン経口剤と同じ。	・上記シクロスポリン経口剤と同じ。 ・なお、用法及び用量に関連する使用上の注意には、臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の

								免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節することとある。
タクロリム水和物(プログラフカセル [®] 、顆粒 [®])	経口 (カプセル、顆粒)	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、脾移植	×	通常、移植2日前から1回0.15mg/kgを1日2回経口投与、術後初期には1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後徐々に減量。維持量は0.06mg/kg、1日2回経口投与。	△ (症 状 に 応 じ て 適 宜 増 減)	△ (骨 髄 移 植 及 び 腎 移 植 に 対 す る 安 全 性 は 確 立 し て い な い (使 用 経 験 が 少 な い))	骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。	<p>・併用禁忌にシクロスポリン→シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましいとある。</p> <p>・使用上の注意、重要な基本的注意に、本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能。移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えることとある。</p>

タクロリムス水和物(プログラフ注射液 [®])	点滴静注	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	×	通常 1 回 0.10mg/kg を生食又はブドウ糖で希釈し 24 時間かけて点滴静注。内服可能となったら、経口投与に切り換える。	△ (状況に応じて)	△ (プロキロ表示)	上記タクロリムス経口剤と同じ。	・上記タクロリムス経口剤と同じ。
バシリキシマブ(シムレクト注射液 [®])	静脈内注射	腎移植後の急性拒絶反応の抑制	×	通常成人には、40mg を総用量とし、20mg ずつ 2 回に分けて静脈内に注射する。初回は移植術前 2 時間以内に、2 回目は移植後 4 日後。	×	×	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(国内での使用経験が少ない)。なお、外国における使用経験については【薬物動態】の項参照。	・薬物動態 3 に、成人用量の 1/2 量を移植術前 2 時間以内及び移植術 4 日後に投与した時の本剤の消失半減期及び IL-2 受容体抑制期間は成人と類似していた。この成績を参考に外国では、小児腎移植に対しては一般に、体重 35kg 未満には 1 回 10mg、体重 35kg 以上には 1 回 20mg を移植術前 2 時間以内及び移植術 4 日後に静脈内投与が行われている(国内での小児の用法・用量は確立していない。)とある。
ミゾリピン錠(ブレディニン錠 [®])	経口(錠剤)	腎移植における拒否反応の抑制	×	通常体重 1kg 当たり下記量を 1 日量として 1 日 1~3 回に分けて経口投与する。初期量として 2~3mg 相当量、維持量として 1~3mg 相当量。	×か?	△ (プロキロ表示)	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。	・用法・用量に、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要であるとある。 ・使用上の注意、重要

)		な基本的注意に、小児に投与する場合には、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮することと記載がある。
注射用コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム（ソル・メドロール®）	注射用（静注又は点滴静注）	腎臓移植に伴う免疫反応の抑制	×	通常成人には、1日40～1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。 （小児用量があるのは、気管支喘息→通常小児には1.0～1.5mg/kgを緩徐に静注又は点滴静注。その後症状に応じて1.0～1.5mg/kgを4～6時間毎に緩徐に追加投与。因みに通常成人には初回量40～125mgを緩徐に静注又は点滴静注。その後症状に応じて40～80mgを4～6時間毎に追加投与。）	○	△ （気管支喘息にはある） ①小児等の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。 ②長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。	・併用注意にはシクロスポリン→双方の血中濃度が上昇するおそれがある。また、痙攣が起こるおそれがある。必要に応じて本剤又はシクロスポリンを減量するなど用量に注意することとある。 ・使用上の注意、重要な基本的注意には、腎臓移植に伴う免疫反応の抑制の場合には、副腎皮質ホルモン剤を連用することがあるので、連用中並びに連用後は以下の点に注意すること。①連用中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量する等適切な処置を行うこと。②連用

								後に投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量する等慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量することと記載がある。
酢酸メチルプレドニゾン懸濁注射液(デポ・メドロール [®])	注射液	腎移植関連では取得がない。 (内科・小児科領域としてネフローズ、膠原病等の記載がある)	参考： ×	参考：静注の記載はない。筋肉内注射の場合、1回40～120mgで1～2週間隔1回。	参考： ○	参考： ×	参考：①観察を十分に行うこと〔小児等の発育抑制があらわれることがある〕。②長期観察した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。③小児等では、筋肉内又は皮内注射はなるべく避けること。〔特に投与部位の組織の萎縮(陥没)を起こしやすい。]	・参考：併用注意にシクロスポリン→双方の血中濃度が上昇するおそれがある。また、痙攣が起こるおそれがある。必要に応じて本剤又はシクロスポリンを減量するなど用量に注意することとある。
塩酸グスベリムス製剤(スバジン注 [®])	点滴静注	腎移植後の拒絶反応(促進型及び急性)の治療。	×	通常成人には、1日1回、体重1kg当たり3～5mgを注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で溶解し、更に100～500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈し、3時間かけて点滴静注	×	△	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。	

				<p>する。なお、投与期間は連続 7 日間とするが、患者の状態に応じ連続 10 日間投与することもできる。</p>	<p>連続 10 日間投与も可)</p>		
ムロモナブ CD3 注射液 (オルソクロン OKT3 注 ^{*)})	<p>静脈内</p>	<p>腎移植後の急性拒絶反応の治療</p>	○	<p>通常成人には、1 日 1 回 5mg を連続 10 日間、静脈内投与する。小児には、1 日 1 回、体表面積 (m²) あたり 5mg を成人と同様に投与する。ただし、1 日最高量は 5mg とする。</p>	○	○	<p>乳児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。</p> <p>・使用上の注意には、</p> <p>7) 過剰免疫抑制を避けるため、本剤投与開始後 7 日間は併用される他の免疫抑制剤の 1 日投与量を本剤投与前の半量を目安に減量する。シクロスポリンは本剤投与開始後 7 日間はその投与を中断し、8 日目から再開することが望ましいとある。</p> <p>8) 初回投与後の副作用を軽減させるため、投与前にコハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、投与後 30 分以内にコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムの静脈内投与を行うことが望ましい。また、解熱剤及び抗ヒスタミン剤の併用も本剤の初回投与後の副作用を軽減するとある。</p>

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。

本研究プロトコル立案段階には、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いたため、自ずと臨床試験方法論等はプロトコルに盛り込むことができたものと考えている。但し、実際に臨床試験を実施するものについては、必ずしも臨床試験に慣れたものが携わることになるとは限らないことが予想されたために、本年度は、医学研究での倫理原則、特に医薬品の臨床試験の実施の基準である GCP でも重要とされる部分や医師主導治験等のエッセンスをまとめることを中心に、それら意識を共有することで、質の高い、わが国における小児腎移植における MMF 国内臨床試験の実施を目指すことを目標とした。

更に、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。これら医薬品の用法・用量の標準化まではプロトコル上に規定することは困難であるが、併用薬については各医療施設毎の取り決めに明確にし、それに則った形とすることが望ましいことは言うまでもない。本年度は、併用療法で使用されると想定される医薬品、即ち、ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス及びバシリキシマブ等の、現時点での国内添付文書の記載等の比較・検討を行った。

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に近づけた形でエビデンスが収集されることにより、有効性及び安全性が確認され、評価されるということが今後

必要となろう。

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も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、質の高い、わが国における小児腎移植における MMF 国内臨床試験の実施を目指すことを目標とした。今後は実際に、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、臨床試験を施行する予定である。

F. 健康危険情報

該当する情報はない。

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) 赤林朗編：入門・医療倫理 I. 第 8 章インフォームド・コンセント（前田正一）、第 18 章研究倫理（額賀淑郎、赤林朗） 2005；勁草書房，東京。
- 2) ニュルンベルグ綱領：
<http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/nuremberg.html>
- 3) 大橋靖雄、荒川義弘編集：臨床試験の進め方。I. 2. 臨床試験とは—倫理性、科学性及び信頼性の確保 2006；南江堂，東京。
- 4) ヘルシンキ宣言：
http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html
- 5) ヘルシンキ宣言：

- <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
- 6) John I. Gallin 編、井村裕夫監修、竹内正弘・藤原康弘・渡辺亨監訳：NIH 臨床研究の基本と実際 2004；丸善株式会社，東京.
 - 7) ベルモント・レポート：
<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm>
 - 8) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針：文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示；平成 13 年 3 月 29 日策定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 17 年 6 月 29 日一部改正.
 - 9) 遺伝子臨床研究に関する指針：文部科学省・厚生労働省告示；平成 14 年 3 月 27 日策定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正.
 - 10) 疫学研究に関する倫理指針：文部科学省・厚生労働省告示；平成 14 年 6 月 17 日策定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 17 年 6 月 29 日一部改正.
 - 11) 臨床研究に関する倫理指針：厚生労働省告示；平成 15 年 7 月 30 日策定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正.
 - 12) ICH について：
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/aboutich/altxt3.pdf>
 - 13) ICH -GCP：
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e6/e6step4.pdf>
 - 14) 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の内容：中央薬事審議会答申、平成 9 年 3 月 13 日付.
 - 15) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：厚生省令第 28 号、平成 9 年 3 月 27 日付.
 - 16) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令：厚生労働省令第 106 号、平成 15 年 6 月 12 日付.
 - 17) 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ついて：医薬審第 1334 号、平成 12 年 12 月 15 日付.
 - 18) ICH E11：
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e11/e11-e.pdf>
 - 19) 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）について：事務連絡、平成 13 年 6 月 22 日付
（<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e11/e11q&a.pdf>）
 - 20) 土田 尚：医師主導治験で生じる副作用情報等を中心とした問題点. 日本小児臨床薬理学会雑誌, in press.
 - 21) ICH E2A：
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e2a/e2astep4.pdf>
 - 22) 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて：薬審第 227 号、平成 7 年 3 月 20 日付.
 - 23) 開原成允、樋口範雄編：医療の個人情報保護とセキュリティー個人情報保護法と HIPAA 法第 2 版 2005；有
 - 24) 個人情報の保護に関する法律：平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号（最終改正：平成 15 年 7 月 16 日法律第 119 号）
 - 25) 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン：厚生労働省、平成 16 年 12 月 24 日付.

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)

シクロスポリン併用下小児腎移植における
ミコフェノール酸モフェチル導入前後の臨床的急性拒絶反応ならびに
定期生検における組織学的急性拒絶反応の頻度と成長に関する研究

分担研究者 相川 厚 東邦大学医学部腎臓学教室教授

研究要旨

Mycophenolate mofetil (以下、MMF) は、海外では急性拒絶反応(以下、AR) の治療ならびに抑制に関して有用であると報告されているが、本邦の小児腎移植の使用報告は少ない。今回、シクロスポリンを使用した血液型適合小児腎移植例のうち、MMF 導入前の 11 例(以下、MMF(-)群)と導入後の 10 例(以下、MMF(+))群)で移植後 3 ヶ月以内と移植後 1 年までの期間で臨床的急性拒絶反応(以下、Clin-AR)と定期生検での組織学的急性拒絶反応(以下、Subclin-AR)の頻度を比較した。3 ヶ月以内の Clin-AR は MMF(-)群が 3 例(27.3%)に対し、MMF(+))群は臨床的に AR と診断した 1 例(10.0%)のみであった。その後 1 年以内の Clin-AR は MMF(-)群 2 例(18.2%)に対し、MMF(+))群は 0 例であった。3 ヶ月の Subclin-AR は MMF(-)群では 4 例(36.4%)で、MMF(+))群も 50%に認め、術後 1 年で MMF(-)群で 5 例(45.5%)に対し、MMF(+))群も 6 例(60.0%)に認めた。ステロイド(MP)投与量は、術後 1 年の段階では MMF(-)群と MMF(+))群で差は無かったが、MMF(-)群では MP 離脱症例は 1 例も無く、隔日投与の症例が 3 例 27.3%であったが、MMF(+))群では 3 例(30.0%)で MP を離脱しており、7 例(70.0%)で隔日投与に減量していた。一方、移植後 1 年の身長伸びを SD 値で見ると、両群に差を認めなかった。MMF は Clin-AR を抑制する効果は認めたものの、Subclin-AR の頻度は低下していなかった。その背景には患児の成長を意識した MP の早期減量が関与している可能性が示唆され、今後のより安全で確実な免疫抑制療法を確立するには、MMF 使用量や併用薬の種類と量に関する検討を続けてゆく必要があると考えられた。

A. 研究目的

Mycophenolate mofetil (以下、MMF) は、海外では急性拒絶反応(以下、AR) の治療な

らびに抑制に関して有用であると報告されているが、本邦の小児腎移植の使用報告は少なく、MMF を使用したより安全で有効な

免疫抑制プロトコールの確立が望まれている。今回、シクロスポリン(以下、CsA)を併用した小児腎移植症例について MMF も併用した 10 例と MMF 導入以前の 11 例について、急性拒絶反応の頻度を比較した。

B. 研究方法

CsA を併用した小児腎移植症例のうち、MMF 導入前の 11 例と導入後の 10 例について、移植後 3 ヶ月以内とその後 1 年までの臨床的急性拒絶反応(Clini-AR)と移植後 3 ヶ月と 1 年の時点で施行した定期移植腎生検(Bx)で判明した組織学的急性拒絶反応(Subclin-AR)の頻度と程度を比較した。合わせて、CsA ならびにステロイド(MP)投与量ならびに、感染性の合併症、移植後 1 年間の成長に付いても検討した。

C. 研究結果

1. 急性拒絶反応の頻度

移植後 3 ヶ月以内の Clin-AR は MMF(-)群が 3 例(27.3%)に対し、MMF(+)群は Bx を施行できずに臨床的に AR と診断した 1 例(10.0%)のみであった。その後 1 年以内までの Clin-AR では MMF(-)群で Bx を施行できずに臨床的に AR と診断した 1 例を含め 2 例(18.2%)であったのに対し、MMF(+)群では 1 例も認めなかった。一方、3 ヶ月の Subclin-AR は MMF(-)群では 4 例(36.4%)で、MMF(+)群も 50%に認め、術後 1 年で MMF(-)群で 5 例(45.5%)に対し、MMF(+)群も 6 例(60.0%)に認め、MMF(+)群では Clin.-AR は抑えられているものの、Subclin.-AR は抑えきれない可能性が示唆された(図 1-a, b)。

2. MMF の投与量ならびに併用 CsA 量とス

テロイド量

MMF(+) 群の術後早期の MMF 投与量は平均で $30.5 \pm 5.68 \text{mg/Kg/day}$ であり、術後 1 年目には $18.6 \pm 9.51 \text{mg/Kg/day}$ まで減量されていた。また、術後 1 ヶ月間と移植後 1 年目生検時の CsA の平均トラフ値、ステロイドの初期投与量と 1 年目の投与量に両群間に差は無かった(図 2)が、術後 1 年目の段階でのステロイド中止(OFF)例や隔日投与(ADT)は MMF(+)群で多かった(図 3)。

3. 移植腎機能と成長

移植後退院時と 1 年後の移植腎機能は両群とも良好であった(図 4)。移植後 1 年間の成長には両群間で差は無かった(図 5)。

4. 感染性の合併症

移植後 1 年間での感染性の合併症に関しては MMF(+)群に多い傾向にあった(図 6)。

D. 考察

移植腎機能に関しては両群とも極めて良好な成績を示していた。MMF の導入により、Clin.-AR の頻度は減少していたが、定期生検での Subclin.-AR は減少していなかった。これは、ステロイドの平均投与量では差がでなかったものの、MMF(+)群では小児の成長を意識し、少量のステロイドを早期に減量し、術後 1 年目までにステロイド中止例や隔日投与移行例が多いことも関与していると推測された。ステロイドの早期減量を心がけているにもかかわらず、術後 1 年に限ってみると MMF を導入した後も成長に関するメリットを出せていない状態と考えられ、感染性の合併症については多い傾向にあった。今後の長期成績についての検討も必要であるが、MMF を使用してより安全で有効な小児腎移植のプロトコールを確立す