

の体構成バランスが大きく変化し、それに伴い薬物の組織分布・血中濃度が影響を受けることが知られている。新生児の体重当たりの総水分含量は、成人の60%に比較して低出生体重児では85%、新生児では75%程度であり、1歳までにおよそ60%に低下するが、そのほとんどが細胞外液の変化である(図2)。

主に細胞外液に分布する薬物では分布容積が大きく変化し、1回投与量の調整が必要となり、成人の投与量を体重換算で計算してしまった場合には最高血中濃度が上昇せず、濃度依存型のアミノ配糖体系抗菌薬などでは十分な効果が得られなくなってしまう。思春期になると体脂肪の分布に性差が現れる。男児は体脂肪が低下するが、反面女児は急激な体脂肪の増加が認められ、分布容積に影響を与える重要な因子となる。

新生児期におけるアルブミン値の低下もまた蛋白結合率を変化させ、薬物の組織分布に大きな影響を与えている因子である。新生児期はアルブミン値が低く、約1年で成人の値に到達する。アルブミンの低下は薬物の遊離型分率を上昇させ、蛋白結合率の高い薬物の血

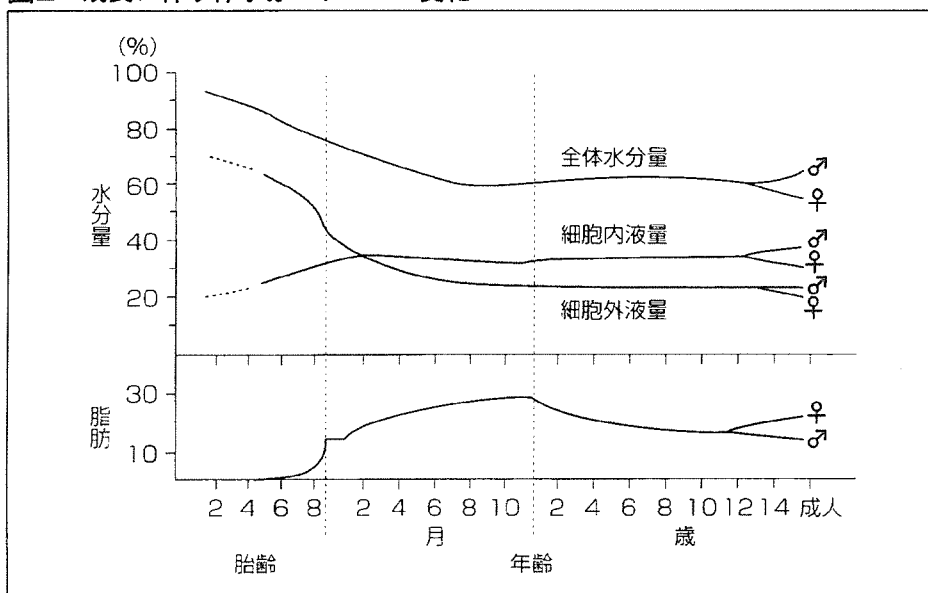
中濃度解釈を複雑にしている。成人におけるフェニトインの評価と同様であるが、低アルブミン血症時はアルブミン値による血中濃度補正が必要となってくる。

また、薬物動態の変化ではないが、新生児における蛋白結合の問題として知っておくべきことに、投与薬物によるビリルビンとの蛋白結合の競合がある。新生児期の血液脳関門は未完成の状態にあり、ビリルビンが血液脳関門を通過し大脳基底核や脳幹核に沈着することで核黄疸を生じ、脳障害をきたすことは有名である。

③ 薬物代謝・排泄

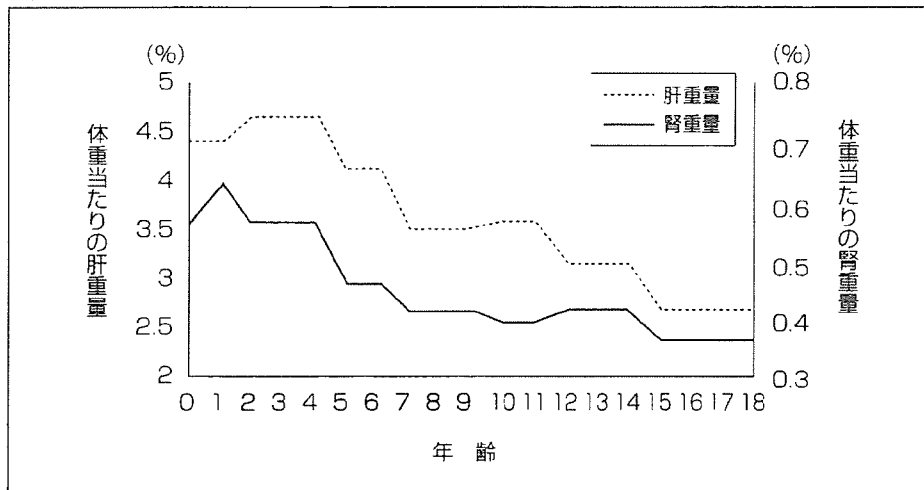
肝代謝酵素の変化や腎機能の成熟は、他稿により詳細が後述されるため、ここでは簡単に概略を解説する。肝代謝酵素はおおよそ新生児期では活性が低く、生後6ヵ月を過ぎた頃～1, 2年でかなり高い酵素活性を獲得している。多くの酵素活性は4歳くらいまでにピークとなり思春期から成人に向かって低下することが報告されている。体重当たりの肝クリアランスは乳幼児期に大きく成人の値は

図2 成長に伴う体水分バランスの変化



(文献5)より引用)

図3 体重当たりの肝と腎の重量の発達的变化



小さくなっている。腎機能もまた新生児期に低く乳幼児ではすでに成人の値に達している。小児で使用されるほとんどの医薬品は、通常、最大成人用量を最高量としたmg/kgに基づいているが、多くの場合体重当たりの小児用量は成人用量を超えている。この現象は肝臓および腎臓の細胞当たりの活性が成人と変わらないのに対して、肝臓や腎臓の重量が相対的に小児期で重いことに依存している(図3)⁶⁾。

体重当たりの体表面積は加齢とともに低下するため、体表面積当たりの投与量は体重当たりの投与量に比較して、成人と小児の差を小さくするものであり、小児の投与量を推定するAugsbergerの式 $[(\text{年齢} \times 4 + 20) / 100 \times \text{成人薬用量}]$ やvon Harnackの算定法などは新生児・乳児の体表面積の発達的変動に近似しており、生理機能の発達を考慮したものであると考えられる。



小児期の発育に伴う薬物動態の変化を大まかに解説してきたが、本稿で記載した内容

は健全な児が成長を遂げていくことを前提とした変化を捉えたものである。例えば器質的な問題をもった児が喘息やてんかんを患っている場合や、移植によって免疫抑制薬を長期に服薬している場合などでは、年齢や体重・体表面積に見合った薬物動態を示さず、まったく異なる母集団のことがある。個々の患児の薬物動態を見極め、薬物動態の個体間変動がどのような患児背景の特性によるものなのかを考慮して薬物投与設計を行う必要がある。

参考文献

- 1) 医薬審第1334号平成12年12月15日別添資料
- 2) 木村利美, 国分秀也, 村瀬勢津子, 島田慈彦, 石川文子, 野渡正彦, 佐藤雅彦, 松浦信夫, 野々山勝人, 砂川慶介: 添付文書に基づくバンコマイシンの新生児投与について, 日本小児臨床薬理学会雑誌, 14 (1): 31-34, 2001
- 3) Lebenthal E, Lee PC, Heitlinger LA: Impact of development of the gastrointestinal tract on infant feeding. J Pediatr. 102 (1): 1-9, 1983
- 4) Pinkerton CR, Welshman SG, Glasgow JF, Bridges JM: Can food influence the absorption of methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia? Lancet. 2 (8201): 944-946, 1980
- 5) 菊地 清: 小児医学. 21: 567-577, 1988
- 6) Maxwell GM: Principles of pediatric pharmacology. Oxford University Press, New York, p.6, 1984

▶ 小児の薬物療法とTDM

免疫抑制薬

小児腎移植における免疫抑制薬の使い方について
教えてください

相川 厚

東邦大学医学部腎臓学教室 教授

はじめに

5歳以下の小児では移植される臓器や投与された免疫抑制薬にかかわらず、薬剤のクリアランス率が高い¹⁾。また薬剤のクリアランスは移植後の時期によって変わる¹⁾。つまり小児では薬剤の至適濃度に達するには、成人に比較し多くの投与量が必要であり、とくに移植後早期では比較的多量に投与する必要がある¹⁾。免疫抑制薬は拒絶反応を予防するために投与されるが、過剰に投与されれば毒性が出現し、感染症を誘発する。そのため、代謝が早く、個体差が著しい小児腎移植患者では、TDMは至適投与量を決定するための重要な検査といえる。最近の小児腎移植免疫抑制療法について、個々の免疫抑制薬のTDMとその結果について解説する。

小児腎移植免疫抑制療法 (図1)

最近ではバシリキシマブ(SIM)で導入し、タクロリムス(FK)またはシクロスポリン(CsA)、ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の3剤併用療法で維持免疫を行うのが一般的である。小児であるため成長を考慮し、できればステロイドは隔日および中止ができるようにプロトコルが組まれていることが多

い。ステロイドはメチルプレドニゾロン(MP)を投与し、1週間ごとに4mgずつ減量し、8mg、4mgの隔日療法を経た後、拒絶反応がなければステロイドを中止する。

免疫抑制薬のTDM

① バシリキシマブ(SIM)

SIMは活性化される前の細胞障害性T細胞に存在するインターロイキン2(IL2)のレセプター(CD25)に対するモノクローナル抗体である。IL2がhelper cellによって産生されてもSIMを投与することによってIL2レセプターはブロックされ、細胞障害性T細胞は活性化されず、拒絶反応は起こらない。SIMのpharmacokinetic studyは小児腎移植患者を対象にしてKovaricらによって詳細に検討されている²⁾。Kovaricらは、SIM 12mg/m²を移植手術前と4日後の2回投与で行ったPart 1と、11歳以下の小児および幼児には10mgを移植手術前と4日後の2回投与、および12歳以上16歳までの小児には20mgを同じ時期に2回投与したPart 2の2つの試験を行った²⁾。

Part 1と2でSIMのC_{max}は不変であったが、area under curve(AUC)はPart 2で高い傾向があった。SIMのクリアランスは幼児および11歳までの小児では17±6mL/hrで成人37±15mL/hrと比較して約1/2まで減じており、

年齢、体重、体表面積とは無関係であった。12～16歳の小児では $31 \pm 19 \text{ mL/hr}$ と成人と同様のクリアランスであったことが判明した。血清SIMが $0.2 \mu\text{g/mL}$ を超えるとCD25のreceptorが完全にブロックされるその時期をCD25飽和時期とすると、Part 1では 31 ± 12 日、Part 2では 36 ± 14 日であり、有意差はなかった。これらの結果から体重35kg未満の小児では10mgの手術前4時間以内投与と移植4日後の2回投与が推奨され、35kg以上の小児では成人と同様に20mgの同時期における2回投与が有効とされた。われわれの免疫抑制療法でも35kgを境に1回投与量を10mgか20mgに設定している(図1)。

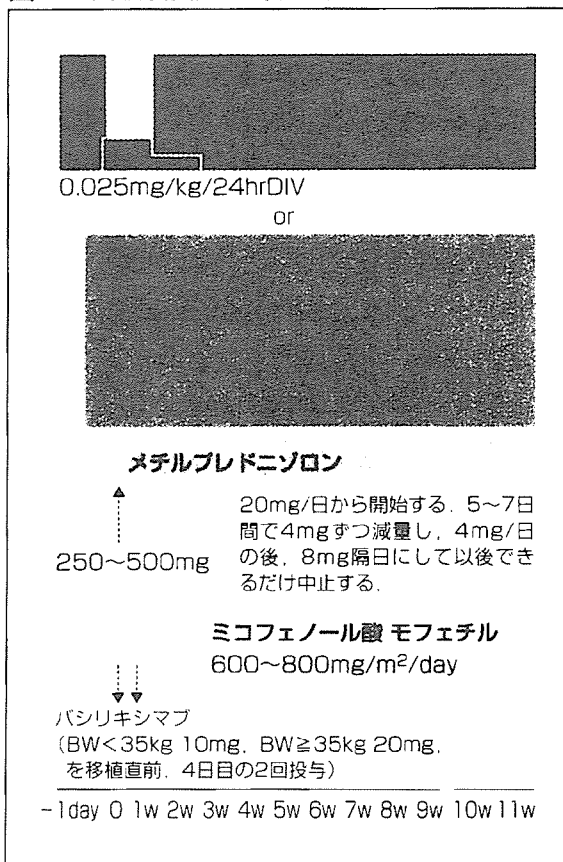
② シクロスポリン (CsA)(ネオーラル®)

CsAは脂溶性の薬剤で分布は広範囲で、肝

臓や腸管粘膜に存在するcytochrome P450 (CYP)の3A4, 3A5の酵素により迅速な代謝を受ける。そのためbioavailabilityは大きく変動する。ネオーラル®はマイクロエマルジョンされたもので吸収が改善されたが、TDMが必要なことには変わりはない。CsAは代謝された後シクロスフィリンに変換され、結合蛋白と結合してカルシニューリンを抑制し、免疫抑制効果を発揮する。CsAは従来血中トラフ値でモニタリングを行っていたが、薬剤の曝露量を表し、薬の有効性を示す指標はAUCのほうがはるかに正確であり、CsAは2回投与が原則であるため、CsAの投与量を総曝露量である AUC_{0-12} によって決定することが理想的とされた。しかし AUC_{0-12} は採血のポイントが多く、患者や医療者に負担になり、現実性に乏しい。ネオーラル®は投与すると約2時間で C_{max} が得られ、4時間までのAUC(AUC_{0-4})は AUC_{0-12} と相関する³⁾。吸収が一定でない、さらに急性拒絶反応の頻度が高い移植直後では AUC_{0-4} は重要な指標になる。SIMで導入し、ネオーラル®, ステロイド, MMFの4剤併用免疫抑制療法では移植直後から1ヵ月以内は $3,500 \sim 4,000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ で、1ヵ月後から $3,000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、6ヵ月～1年目で $2,000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ で維持することが重要である。

小児では成長を考慮し、ステロイド離脱を目標にするため、CsAの至適投与量に維持することはきわめて重要である。1年目のCsA維持量としてトラフ値で 100 ng/mL に投与量を設定するより、 AUC_{0-4} $2,000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ に設定するほうが、プロトコル生検での境界型以上のサブクリニカルな拒絶反応は少ない⁴⁾。 AUC_{0-4} では採血ポイントが多く、外来でのモニタリングとして不適であるため、one pointとしては投与2時間後の C_2 が AUC_{0-4} に相関するため、モニタリングとして重要な指標である。Thervetらは C_2 が手術直後から1ヵ月は

図1 小児腎移植免疫抑制療法



1,600~2,000ng/mL, 2ヵ月1,400~1,600ng/mL, 3ヵ月1,200~1,400ng/mL, 6ヵ月1,000~1,200ng/mLと800~1,000ng/mLの2群, 1年800~1,000ng/mL, 600~800ng/mLの2群を目標トラフ値として投与量を調節し, 拒絶反応を11.5%に抑えられたことを報告した⁵⁾. Trompeterらは小児腎移植患者を対象にして移植後5日目までにC₂が1,500ng/mLを超えれば急性拒絶反応は生じなかったと報告し, 成人のC₂目標値と変わらないことを示した⁶⁾. SIMで導入しMMFを併用しステロイドを離脱する免疫抑制療法では, C₂は1ヵ月1,500~2,000ng/mL, 2~3ヵ月1,000~1,500ng/mL, 6ヵ月1,000ng/mL, 1年600ng/mLをC₂目標値としている.

③ タクロリムス (FK)

FKはCsAと作用機序が酷似しており, 細胞内の結合蛋白(FKBP12)と結合しカルシニューリン活性を阻害する. FKは年少ほど多く投与する必要があり, 5歳未満, 5~12歳までの患児では12歳より年長の患児に比べそれぞれ2.7倍および1.9倍の投与量が必要であると報告されている⁷⁾. FKはネオール[®]に比較し, 免疫抑制能が10~100倍で強力ではあるが, 吸収が一定ではなく, 患児によってはかなり多量の投与が必要になる. Pharmacokinetic studyではネオール[®]と同様にトラフ値とAUC₀₋₁₂の相関性は少なく, C₂との相関性が高い. しかしトラフ値でのモニタリングで臨床的には十分コントロールが可能であるとされている. 日本でのFKを投与した小児腎移植の多施設試験では移植直後のトラフ値15~20ng/mLとしていた時期とトラフ値13~15ng/mLとした時期では拒絶反応発症率は変わらないが, CMV抗原血症陽性, 耐糖能異常などの副作用は明らかに減少した⁸⁾. われわれの施設でのSIMで導入する現在のFK投与

量は移植直後は0.025mg/kg/日を点滴投与し, その後経口で0.15mg/kgを2回投与してトラフ値13ng/mLを目標として, 1~3ヵ月5~10ng/mL, 3ヵ月以降は5ng/mLを目標として投与量を設定している.

④ ミクロフェノール酸 モフェチル (MMF)

MMFは代謝拮抗薬の1つであり, 代謝されたミコフェノール酸(MPA)がイノシンモノホスフェート脱素酵素(IMPDH)を抑制してT, Bリンパ球の増殖を抑制する. MPAは約40%腸肝循環をするためAUCは2峰性を示すことがあり, クリアランスは過小評価される. さらにMPAとそのグルクロン抱合体はアルブミンと結合する. 遊離されたMPAのみ薬理学的作用があるため, これを予想することは困難である. また代謝物質の役割も不明である. そのためか個体間, 個体内の変動が大きく, AUCやトラフ値がTDMとして有用かどうかはいまだ不明である. しかしWeberらは小児腎移植患者を対象にMPA AUC>30mg·hr/mL, トラフ値>1mg/Lであれば急性拒絶反応が減少すると報告された⁹⁾. またFKとMMFを併用する場合はMPA濃度が上昇すると報告され, MMF投与量はCsAと併用する場合よりも少量にする注意が必要と報告された¹⁰⁾.

われわれは併用薬がCsAでもFKでも欧米で投与されている約半量である600~800mg/m²を2回投与で行い, 下痢や嘔吐, 骨髄抑制が出現する場合は減量を考慮している(図1).

4. CsA, MPおよびMMFの4剤併用療法

① 対象

平均観察期間494日(42~1,106日)の小児腎移植患者40例を対象とした. 男児は22例, 女児は18例, ドナーは母親が22例, 父親が12例,

献腎6例であった。血液型一致が33例、適合だが不一致が3例、不適合4例で、移植時年齢は平均8.4歳(10ヵ月～16歳)であった。

② 臨床的急性拒絶反応

臨床的急性拒絶反応を生じたのは40例中7例(17.5%)で1回が6例、2回が1例で、このうちOKT3を投与したのは3例であった。このうち1例はCsAからFKに変更した。

③ 有害事象

CMV アンチゲネミア陽性化は10例(25%)であり、その他アデノウイルスなどの感染症が6例認められた。CsAによると思われる多毛が4例認められ、MMFの副作用と考えられる貧血が1例に認められた。CMV感染症は肺炎などの重篤化したものはなく、移植後平均38日(25～62日)に生じていた。抗CMV抗体陰性の患児が9例で10例全例がガンシクロピルの治療に反応し、治癒した。

④ 成績

40例全員が現在まで生存しているが、1例は拒絶反応により、3ヵ月にて機能を廃絶した。ほかの39例は現在まで生着し、2年生着率は98%、生存率100%であった。ステロイドを隔日療法は22例、離脱したのは4例であった。

CM, FK, MPおよびMMFの免疫抑制療法

① 対象

東邦大学で移植が行われた、平均観察期間633日(60～1,138日)の小児腎移植患者9例を対象とした。男児は5例、女児は4例、ドナーは母親が5例、父親が4例であった。血液型一致が5例、適合だが不一致が2例、不適合2例で、移植時年齢は平均6.9歳(1歳3ヵ月～15歳)であった。

② 臨床的急性拒絶反応

血液型不適合の1例のみ(11.1%)が臨床的拒

絶反応を生じたが、ステロイドパルスおよびDSGにて軽快した。

③ 有害事象

CMV アンチゲネミア陽性化は3例で、そのうち2例は術前抗CMV抗体陰性であった。1例は熱発により入退院をくり返した。コントロールできない嘔吐・下痢により1例はMMFからミゾリピンへ変更した。耐糖能異常は1例に認められたが、FKを減量することにより改善した。急性上気道炎が1例、細菌性腸炎が1例それぞれ認められたが、抗生物質により軽快した。

④ 成績

9例全例とも生着生存中で生着率、生存率100%であった。ステロイド隔日投与になったのは9例中5例であったが、離脱した症例はなかった。

提示

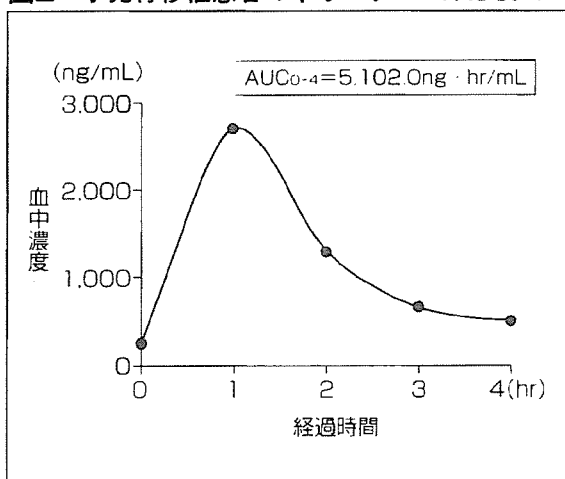
症例は1歳3ヵ月、男児。体重8.2kg、身長77.8cm、体表面積0.41m²。父親をドナーとして血液型適合腎移植を行った。免疫抑制プロトコルどおり移植前日にはFKは朝1.5mg、夕1.0mg、MMFは朝150mg、夕150mgそしてMPは12mgを投与した。SIMは10mg術直前に静注され、術中はMPを125mg点滴静注し、術直後からFKは0.24mgを24時間で点滴静注した。MPは20mgを3日間静注し、MMFは150mgを2回を300mg/日を胃管から投与した。術後3日目から下痢が始まり、6日目までMMF 150mgを2回投与していたが、下痢は悪化し脱水状態となったため補液を行い、MMF 300mg/日をMZ 50mg/日に変更した。また5日目よりFKの経口を開始したが、3mgを2回投与(6mg/日)でも血中トラフ値は6.6ng/mLと低く、FK 0.29mgを24時間点滴静注し、下

痢が改善した後経口で6mg, 2回(12mg/日)投与したが, 血中トラフ値は7.3ng/mLと低く, FKの吸収が悪い(poor absorber)と判断し, ネオーラル®に変更した. 15日目のAUC₀₋₄は5.102ng・hr/mLと100mg, 2回(200mg/日)投与で十分な曝露量があり, C_{max}は1時間であったが(図2), ネオーラル®の吸収にとくに問題ないことが考えられた. その後C₂1,500ng/mL以上に保ち, ネオーラル®投与量を50mg/日にして1ヵ月でMPを4mgまで減量した. 臨床的拒絶反応はなく, CMV アンチゲネミア陰性であるが, 術後37日目に細菌性腸炎を生じた. 抗生物質により軽快したが, 尿に封入体細胞, Decoy cellが出現し, BKウイルスが検出されたが, 血中にはウイルスは存在せず, 経過をみている.

このように移植後MMFによると思われる下痢が出現する場合は, MMFの減量が必要であるが, コントロールできない場合はほかの免疫抑制薬(AZやMZ)に変更する必要もある. 下痢が高度になるとCsAやFKの吸収も悪化するため, 多量投与しても十分な血中濃度が得られず, 拒絶反応を誘発する原因にもなりかねない. とくにFKは吸収不良例があり, この症例のように1.4mg/kg/日(通常0.3mg/kg/日)

投与しても有効な血中濃度が得られない場合は, ネオーラル®に変更する必要があると思われる. 小児の成長を考慮したステロイド早期減量プロトコルでは拒絶反応を防ぐためにCsAやFKは有効血中濃度を保持することはきわめて重要であると考えられる.

図2 小児腎移植患者のネオーラル®のAUC₀₋₄



- 1) Fernandez de Gatta M, Santos-Buelga D, Dominguez-Gil et al : Immunosuppressive therapy for paediatric transplant patients. Clin Pharmacokinet, 41 : 115-135, 2002
- 2) Kovarik JM, Offner G, Broyer M et al : A rational dosing algorithm for basiliximab(simulect) in pediatric renal transplantation based on pharmacokinetic-dynamic evaluations. Transplantation, 74 : 966-971, 2002
- 3) Aikawa A, Arai K, Tajima E et al : Cyclosporin Neoral profiling in Japanese renal transplant recipients. Transplant proc, 33 : 3142-3145, 2001
- 4) Aikawa A, Arai K, Kawamura T et al : Can monitoring with Neoral® trough level prevent subclinical rejection in kidney transplantation. Abstract. Am J Transplant, 2 : 349, 2003
- 5) Thervet E, Pfeifer P, Scolari MP et al : Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft recipients managed by C₂ monitoring of cyclosporine microemulsion. Transplantation, 76 : 903-908, 2003
- 6) Trompeter R, Fitzpatrick M, Hutchinson C et al : Longitudinal evaluation of the pharmacokinetics of cyclosporine microemulsion(Neoral) in pediatric renal transplant recipients and assessment of C₂ level as a marker for absorption. Pediatr Transplant, 7 : 282-288, 2003
- 7) Kim JS, Aviles DH, Silverstein DM et al : Effect of age, ethnicity, and glucocorticoid use on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric renal transplant patients. Pediatr Transplant, 9 : 162-169, 2005
- 8) Hasegawa A, Oshima S, Takahashi K et al : Successful treatment of 115 pediatric renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppressive therapy : a 7-year multicenter study in Japan. Transplant Proc, 37 : 1769-1770, 2005
- 9) Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW et al : Comparison of the Emit immunoassay for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. Clin Chem, 48 : 517-525, 2002
- 10) Zucker K, Tsaroucha A, Olson L et al : Evidence that tacrolimus augments the bioavailability of mycophenolate mofetil through the inhibition of mycophenolic acid glucuronidation. Ther Drug Monit, 21 : 35-43, 1999

V. 資料

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

(研究課題番号 17140201)

研究実施計画書

研究代表者： 飯島 一誠
国立成育医療センター腎臓科
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL 03-5494-7168
FAX 03-3416-2222
E-mail ijima-k@ncchd.go.jp

第 1.0 版作成： 2006 年 10 月 30 日

第 1.1 版作成： 2006 年 11 月 13 日

機密情報の管理に関して

本試験に関する実施計画書，説明同意文書，症例報告書，その他の資料（以下，本試験関連情報）は機密情報であり，本試験の関係者（担当医師，実施医療機関の関係者，倫理審査委員会，効果安全性評価委員会，プロトコル委員会）に対して提供される。本試験関連情報は，本試験の内容を患者に対して説明する場合を除き，研究代表者による文書での事前の同意が得られていない限り，第三者への開示または本試験の目的以外の使用はできない。

目次

0	概要	2
1	目的	4
2	背景	5
3	薬剤情報	9
4	患者選択規準	10
5	登録	12
6	治療計画	13
7	観察・検査項目	19
8	有害事象の評価と報告	23
9	データ収集	29
10	エンドポイント	30
11	統計解析	32
12	倫理	34
13	患者の費用負担	35
14	健康被害の補償および保険への加入	35
15	記録の保存	36
16	モニタリング	36
17	実施計画書の変更と試験の早期中止	37
18	研究結果の公表	37
19	研究組織	38
20	参加施設（参加予定施設を含む）	39
21	文献	40
付録		
1.	小児 GOT 基準値 (A), GPT 基準値 (B)	42
2.	体表面積算出法	44
3.	Banff 分類の基準概要	45
4.	推定糸球体濾過率	47
5.	ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）	48

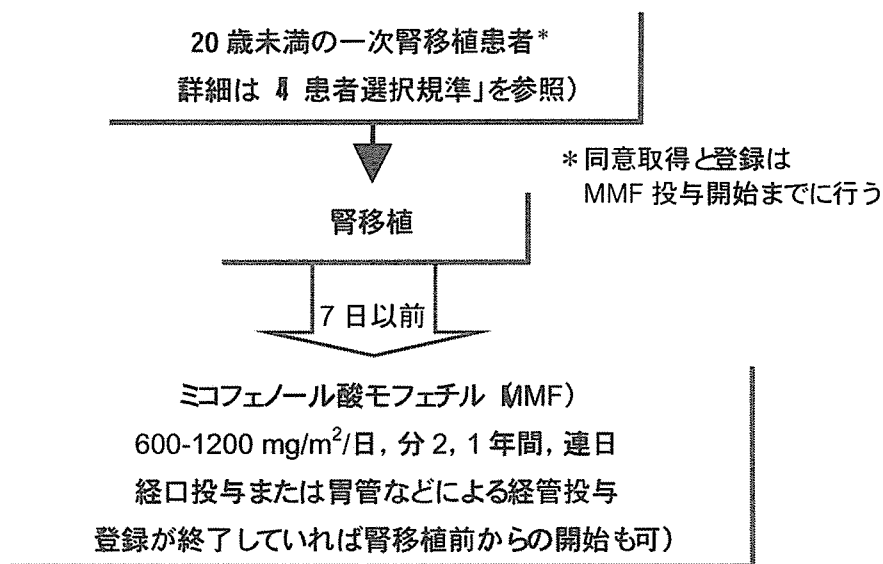
0 概要

0.1 課題名

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチル（MMF）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

0.2 試験計画

国内の小児腎移植患者を対象として，多剤免疫抑制剤の併用下で1年間の試験治療（MMF投与）を行う，単群の多施設共同オープンラベル臨床試験を実施する。



0.3 目的

拒絶反応抑制剤としてのMMFの有効性および安全性を評価する。有効性の主要評価項目は腎移植後6ヶ月の拒絶反応発現割合とし，国外小児および国内成人のヒストリカルデータと比較する。

主要評価項目 (primary endpoint)

腎移植後6ヶ月の拒絶反応発現割合

副次評価項目 (secondary endpoint)

腎移植後1年の生着割合，腎移植後1年の生存割合，腎生検病理組織検査による拒絶反応発現割合，有害事象発現割合

その他の評価項目

MMF薬物動態（試験治療開始後3ヶ月にFull AUC，試験治療開始後7-14日および9ヶ月にAbbreviated AUC），腎生検病理組織検査による拒絶反応所見

0.4 対象

20歳未満の一次腎移植（生体腎移植または献腎移植）患者のうち、両親または法的保護者から本試験の参加に対する同意が得られた患者。ただし、試験治療により病状を悪化させるおそれのある患者、ABO血液型不適合の腎移植を受ける患者、抗ドナー抗体陽性で術前処置を要する患者、および妊産婦、授乳婦は除外する。なお、MMF投与開始時前急性拒絶反応を発現した患者は本試験の対象としない。

0.5 試験治療

試験薬剤（MMF）の投与を1年間行う。MMFは、登録後～腎移植後7日以前で投与可能な日から開始する（登録が終了していれば、腎移植前からの投与開始も可）。薬剤投与量は試験治療開始前に体表面積から計算し、カプセル用量が適当でない場合は、必要量を脱カプセルにて調剤し投与する。

MMFの用法、用量

600-1,200 mg/m²/日（最高2 g/日），分2，連日，経口または胃管などによる経管投与

0.6 併用禁止薬剤

以下の薬剤は、試験期間中の併用を禁止する。

- 1) MMFと同じ作用機序の免疫抑制剤：アザチオプリン、ミゾリビン
- 2) 生ワクチン：乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチンなど（免疫抑制作用により発症の可能性が増加するため）

0.7 併用薬剤（試験薬剤以外の免疫抑制剤）

試験薬剤に併用する免疫抑制剤（メチルプレドニゾロン、シクロスポリン、タクロリムス、バシリキシマブ等）の用量、用法は添付文書に準じた各施設レジメンに従う。

0.8 目標患者数

50例（MMF薬物動態は15例）

0.9 試験実施予定期間

症例登録予定期間：2007年1月～2009年1月 2年間

試験実施予定期間：2007年1月～2010年1月 3年間

1 目的

国内の小児腎移植患者を対象としたオープンラベル試験により、多剤免疫抑制剤の併用下でミコフェノール酸モフェチル（MMF）を1年間投与したときの拒絶反応抑制剤としての有効性及び安全性を評価する。有効性の主要評価項目は腎移植後6ヶ月の拒絶反応発現割合とし、国外小児および国内成人のヒストリカルデータと比較する。

1.1 主要評価項目（primary endpoint）

腎移植後6ヶ月の拒絶反応発現割合

1.2 副次評価項目（secondary endpoint）

- 1) 腎移植後1年の生着割合
- 2) 腎移植後1年の生存割合
- 3) 腎生検病理組織検査による拒絶反応発現割合
- 4) 有害事象発現割合

1.3 その他の評価項目

- 1) MMF 薬物動態（試験治療開始後3ヶ月に Full AUC，試験治療開始後7-14日および9ヶ月に Abbreviated AUC）
- 2) 腎生検病理組織検査による拒絶反応所見

2 背景

2.1 小児における腎移植

慢性腎不全はさまざまな原因により腎臓の機能が廃絶した状態である。体内への水分や尿毒素の蓄積，電解質・酸塩基平衡の異常，貧血，内分泌異常などを伴い，生命を脅かす。わが国の19歳未満の慢性腎不全患者は，1年間に約100人が透析導入されている⁽¹⁾。一方で1950年代以降，慢性腎不全に対して腎移植は透析療法とともに有効な治療となり，わが国でも2004年には小児患者（0-19歳）は，腎移植数898例中97例（10.8%）であり，年々増加している⁽²⁾。その理由は，発育，発達が必要な小児では，腎移植は透析療法よりも生命予後の改善ばかりでなく，成長障害の是正や生活の質の向上をもたらすことが明らかになっているからである⁽³⁾⁽⁴⁾。

2.2 対象に対する標準治療

拒絶反応はレシピエントの細胞性免疫と液性免疫によって，移植直後から数年にわたって移植腎を障害する反応である。拒絶反応を抑制し移植腎を長期生着させるため，移植直後から免疫抑制剤による治療が必要となる。しかし免疫抑制剤の長期投与を行うことで，白血球減少，貧血などの骨髄抑制，易感染などの薬物有害反応のリスクが増すことになる。そのため拒絶反応を防止し，長期生着率を向上させ，かつ薬物有害反応の少ない安全性の高い免疫抑制療法の開発が，これまで望まれてきた。

免疫抑制療法には，作用機序の異なる複数の免疫抑制剤を併用する多剤併用療法が用いられてきた。多剤併用療法により，それぞれの薬物有害反応を軽減させ，併用による免疫抑制効果の相乗効果が得られている。腎移植の黎明期には，副腎皮質ホルモン，代謝拮抗薬であるアザチオプリン，抗リンパ球グロブリンにて拒絶反応を治療した。その後1980年代には，強力な免疫抑制剤であるシクロスポリンが開発され，わが国でもシクロスポリンが導入された1982年以前と1983年以後では，生体腎移植の1年生着率が74.6%から92.5%，献腎移植の1年生着率が49.7%から81.5%と向上した⁽⁵⁾。さらに1990年以降はタクロリムス⁽⁶⁾，ミコフェノール酸モフェチル（MMF）⁽⁷⁾⁽⁸⁾が，そして近年は選択的モノクローナル抗体バシリキシマブ⁽⁹⁾などが開発されたことで，急性拒絶反応の頻度をさらに低下させた。

現在は，ステロイド剤，カルシニューリン阻害剤（タクロリムスもしくはシクロスポリン），代謝拮抗薬（MMF），選択的モノクローナル抗体（バシリキシマブ）の4剤併用療法が多く使用されている⁽¹⁰⁾。その中でMMFは他剤に比べ比較的安全で長期に使用できることから，長期使用により重篤な副作用を伴うステロイドやカルシニューリン阻害剤の減量を試みる上でも，重要な免疫抑制剤となっている⁽¹¹⁾⁽¹²⁾。

2.3 試験治療設定の根拠

MMFは代謝拮抗剤であり、イノシンモノホスフェイト脱水素酵素阻害作用により *de novo* のプリン生合成を阻害し、GTPを枯渇させることによりT細胞、B細胞の増殖を抑制し、広く免疫抑制効果を発揮する薬剤である。

MMFの臓器移植後の拒絶反応抑制効果は先行研究により証明されてきた。海外で施行された成人に対する、MMFの腎移植におけるプラセボ対照比較試験⁽¹³⁾とアザチオプリン対照比較試験⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾で、MMF群は対照群よりも高い急性拒絶反応抑制効果を示し、腎移植の良好な成績が報告され広く使用されている。これらの経緯を受け、わが国で行われたMMF 2,000mg/日投与群と3,000mg/日投与群の二重盲検比較試験においても、急性拒絶反応の抑制効果は海外試験成績と同様の成績であった。そのため本邦の成人腎移植では、腎移植後の難治性拒絶反応の治療に対して3,000mg/日、腎移植における拒絶反応の抑制に対して2,000mg/日（上限3,000mg）で承認されている⁽¹⁶⁾。

一方、小児腎移植においては、海外ではMMFの有効性や安全性、薬物動態が明らかになったことで、MMF 600 mg/m²、1日2回の小児用法、用量が使用されている⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾。わが国では、先述の通り成人の腎移植後の難治性拒絶反応、拒絶反応抑制に対する適応があるが、小児の適応はない。しかし、実際にはMMFが多くの小児腎移植患者に適応外使用されており、国内のエビデンスがないままMMFを投与せざるをえない現状が続いている。従って、わが国での臨床試験により、MMFの用法、用量を設定し、国内小児患者に対する拒絶反応抑制剤としての有効性および安全性を評価することは重要な課題である。

海外の小児腎移植患者において生後3ヶ月-18歳の小児腎移植患者を対象とした、シクロスポリンとステロイド併用下の、MMF（600 mg/m²、2回/日、連日投与）の有効性と安全性および薬物動態を6歳未満、6-12歳、12-18歳の3群で検討した試験では、3群すべてに急性拒絶反応抑制効果がみられ有効であった。また下痢、白血球減少、敗血症、貧血などの薬物有害反応の発現率は6歳未満で高かったが、投与量減量を要したのは約10%のみであった。薬物動態は3群間に有意差はなく、成人との比較では、ミコフェノール酸（MPA）AUC0-12値は、小児のMMF 600 mg/m²、2回/日、経口投与が、成人のMMF 1g、2回/日、経口投与に相当する結果となった。また小児におけるMPA AUC0-12とMPA最高血中濃度（C_{max}）の経時的推移にも、成人の内服3ヶ月以降の値がそれ以前の値よりも高値となる特徴がみられ、成人と同様に小児でもMMFの安全性が確認された⁽¹⁶⁾。以上の経緯により米国では、MMFの小児用法・用量として600 mg/m²、1日2回投与がFDAより承認されている。

わが国で小児腎移植を行う主要施設でのMMF使用状況を調査した結果、MMFの用法、用量は600-1,200 mg/m²/日、分2、経口投与であり、海外よりも少量を用いている傾向であった。これまでのMMF薬物動態研究では、タクロリムス併用時にはMMFの血中濃度が上昇するため、投与量500 mg/m²/日からの開始を提言する報告もある⁽¹⁹⁾。

また、最近の海外の小児腎移植患者では進歩する免疫抑制剤の併用とともに、MMFは897-940.5 mg/m²/日と少ない使用量となっている現状があり、本邦も同様の状況と考えられる⁽¹⁸⁾。

以上から、本試験では、小児腎移植患者を対象に、ステロイド剤とシクロスポリン又はタクロリムス、バシリキシマブの併用下で、試験治療としてMMFの600-1,200 mg/m²/日投与を行うこととした。なお、MMF以外の免疫抑制剤の併用に関しては、各施設のレジメンおよび標準的な使用方法に従うこととする規定に留めた。

本試験では本邦で承認を受けているセルセプト[®]カプセルを、体表面積に基づく投与法で行い、カプセル製剤による嚥下困難な場合や、微量の投与量設定が必要な場合は、脱カプセルにて調剤することとした。同様の使用方法として米国では、MMFの懸濁液製剤を用いており、カプセル製剤との生物学的同等性が示されている。従って、懸濁液と脱カプセルでは、体内動態の差は少ないことが予想される。また、脱カプセルの薬剤安定性は、30日間ではカプセル製剤と同等であることが確認されている。

2.4 試験デザイン

本試験は、国内の小児腎移植患者を対象としてMMFを投与する、単群の多施設共同オープンラベル臨床試験である。新しい治療法の有効性および安全性を検証するには、無作為化比較試験が理論上は最良のデザインと考えられるが、現実的には小児腎移植患者数は少なく無作為化比較試験を行うには制限がある。従って、本試験では、欧米の小児腎移植におけるMMF使用成績や国内の成人腎移植における治験成績に基づくヒストリカルデータとの比較により必要な評価が可能と判断し、多施設、単群、非盲検の試験デザインとした。

エンドポイントは、主要評価項目を腎移植後6ヶ月の急性拒絶反応の発現割合とした。MMFは腎移植の急性拒絶反応の抑制作用を期待され、これまで各国で行われた臨床研究により急性拒絶の抑制効果が証明されてきた。急性拒絶反応は通常3ヶ月以内に発症するとされるため、Banchmanらは小児腎移植での6ヶ月間の拒絶反応を調査し、成人と同様にMMFの有効性を示した。本研究では急性拒絶反応の発症をBanchmanらのヒストリカルデータと比較するため、エンドポイントを6ヶ月とした。

副次評価項目は腎移植後1年の生着割合、腎移植後1年の生存割合、腎生検病理組織検査による拒絶反応割合、有害事象発現割合とし、さらにMMF薬物動態および腎生検病理組織検査による拒絶反応所見をその他の評価項目とした。MMF投与時の有害事象としては、下痢・嘔吐などの消化器症状、骨髄抑制、日和見感染などの評価が重要である。これらの評価項目について、本試験から得られるデータとヒストリカルデータとを比較することで、MMFの国内小児患者に対する拒絶反応抑制治療としての有効性および安全性を評価する。

2.5 試験参加患者に予想される利益と不利益

本試験で使用する試験薬剤（MMF）は、対象疾患患者として国内外の成人および国外（米国）の小児への適応が既に承認されている。MMFは、本邦で腎移植に承認されている薬理作用が等しい免疫抑制剤（アザチオプリン、ブレディニン）に比べ、拒絶反応に対するより強力な免疫抑制作用が報告されている。また有害事象においても他剤に比べ、頻度、重症度がいずれも低いことが報告されている。これらの特徴から試験に参加する患者の診療上の利益は確保されたと考える。試験参加に対する謝礼や金銭的な補助は行わないことから、試験参加患者に対する経済上の利益はない。

本研究では、日本で小児腎移植を行っている主要施設への事前調査により、MMFの拒絶反応抑制効果が期待され、各施設で小児にもMMFを使用している実態を確認した。従って、試験に参加する場合に受ける治療は、試験に参加しない場合に受ける治療と実質上は大きく異なるものではないことから、本試験参加患者に対する診療上の不利益はないと考える。ただし、本試験ではMMFの薬物動態検査のために定時の血液採取が必要であり、試験参加患者にとって身体的、時間的な負担となることが予想される。この負担を軽減するために、血液採取については、最小限度の回数と採血量を設定した。なお、薬物動態検査にかかる費用は、研究者が負担する。

3 薬剤情報

以下に試験薬剤（MMF）の概略を示す。詳細は薬剤添付文書（別添資料）を参照する。薬剤情報は常に最新の情報を把握することとし、薬剤添付文書の最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ」（<http://www.info.pmda.go.jp/>）にて確認できる。

3.1 ミコフェノール酸モフェチル（MMF）

商品名：セルセプト®（中外製薬株式会社）

剤形・用量：カプセル 250 mg

作用機序

プリン生合成経路の内、*de novo* 経路のイノシンモノホスフェイト脱水素酵素を阻害することにより、T、B リンパ球細胞の DNA 合成を抑制する。

適応

腎移植後の難治性拒絶反応の治療および腎移植における拒絶反応の抑制

主な薬物動態

消化管粘膜，肝臓，血液で加水分解され，主に尿中に排泄される。

主な薬物有害反応

免疫グロブリン減少，高尿酸血症，白血球減少

重篤な薬物有害反応

感染症，汎血球減少，好中球減少（500/ μ L 未満），悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚），消化管潰瘍，心不全，不整脈，肺高血圧症，肝機能障害，肺水腫，痙攣，精神病

禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者，妊婦または妊娠している可能性のある患者

主な相互作用

併用禁忌：生ワクチン

併用注意：他種免疫抑制剤，コレステラミン製剤，マグネシウムおよびアルミニウム含有制酸剤，抗ウイルス剤，不活化ワクチン

4 患者選択規準

以下の適格規準を全て満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しない患者を本試験の対象とする。なお、登録後に不適格となった患者は登録後の除外（4.3）とする。

4.1 適格規準

- 1) 一次腎移植を予定する、または一次腎移植を行った患者（生体腎または献腎移植）
- 2) 登録時の年齢が20歳未満の患者
- 3) 説明同意文書による同意が両親または法的保護者から得られた患者
- 4) 試験治療期間を通じ、通院が可能な患者

4.2 除外規準

- 1) 腎移植後、急性拒絶反応を有する患者
- 2) MMFと同じ作用機序の免疫抑制剤（アザチオプリン、ミゾリビン）を投与中、または投与予定の患者
- 3) 試験治療開始前1ヶ月以内に生ワクチン（併用禁止薬剤）を投与した患者
- 4) 活動性の消化性潰瘍を有する患者
- 5) 肝機能障害（GOTまたはGPT \geq 基準値上限 [付録1] $\times 2.5$ ）を有する患者
- 6) 白血球減少症（白血球数 $\leq 3,000/\text{mm}^3$ ）の患者
- 7) 活動性のある感染症を有する患者
- 8) 悪性腫瘍を有する患者
- 9) 出血性素因のある患者
- 10) 治療に抵抗する下痢を有する患者
- 11) 重度のアレルギー既往歴または薬物過敏症を有する患者
- 12) ABO血液型不適合の腎移植をうける患者
- 13) 抗ドナー抗体陽性で術前処置を要する患者
- 14) 妊娠中、または試験治療期間中に妊娠を希望する患者および授乳中の患者
- 15) その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者

登録時に急性拒絶反応を呈し治療が必要な患者は、本試験の目的に鑑み除外した（1）。MMFを含む治療により病状を増悪させるおそれのある患者は除外した（2-11）。急性拒絶反応を起こす可能性が高い条件で腎移植する患者は、評価に影響するため除外した（12, 13）。MMFは動物実験による催奇形作用、母乳への移行の報告があるため、妊産婦、授乳婦は除外した（14）。

4.3 登録後の除外規準

登録後に下記となった患者は、本試験の対象とならないため「登録後の除外」とし、治療経過報告書（別添資料）に報告する。

- 1) 腎移植を中止した患者
- 2) 腎移植後 7 日以前に試験治療を開始できなかった患者
- 3) 試験治療開始前に急性拒絶反応を発現した患者