

## 5 登録

### 5.1 登録手順

- 1) 担当医師は、説明同意文書による保護者および対象小児患者からの同意を登録前に取得する(12.2)。患者選択規準の適格規準(4.1)を全て満たし、除外規準(4.2)のいずれにも該当しないことを確認し、症例登録票(別添資料)をNPO 法人日本臨床研究支援ユニット データセンターにFAX送信する。
- 2) データセンターは、症例登録票により対象患者の適格性を確認した後に登録番号を発行する。
- 3) 登録されると、登録番号がデータセンターから担当医師にFAX送信されるので、担当医師はこれを保管する。

#### 症例登録の連絡先と受付時間

NPO 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) データセンター

FAX : 03-5298-8535

電話 : 03-5298-8531

受付時間 : 平日 10 時～17 時

土曜、日曜、祝祭日、年末年始(12月29日～1月3日)は受け付けない。

### 5.2 登録時期

登録は、試験治療(MMF投与)開始までに行う。登録時期は、腎移植前または腎移植後のどの時期に行ってもよいが、いずれの場合も登録後かつ腎移植後7日以前に試験治療を開始する。

### 5.3 登録後の除外

登録後、腎移植を中止した患者、腎移植後7日以内に試験治療を開始できなかった患者、試験治療開始前に急性拒絶反応を発現した患者は、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。

## 6 治療計画

### 6.1 試験治療

#### 6.1.1 試験治療の定義と試験薬剤の投与計画

本試験では、試験薬剤をミコフェノール酸モフェチル (MMF) とし、試験治療を腎移植後の拒絶反応抑制のためのMMF投与と定義する。

#### MMFの用法、用量

600-1,200 mg/m<sup>2</sup>/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

試験治療は、登録後～腎移植後7日以前で投与可能な日から上記の用法、用量で開始する (登録が終了していれば、腎移植前からの投与開始も可)。試験治療期間は1年間とし、多剤免疫抑制剤の併用下で実施する。薬剤投与量は試験治療開始前に体表面積から計算する (対表面積算出法, 付録 2)。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。懸濁後の安定性データはないため懸濁液で投与する場合は、内服直前に懸濁すること。服用時期 (食前または食後) は担当医師が指示する。ただし、薬物動態検査日の服用は規定 (7.5.2) に従う。

#### 6.1.2 試験治療の中止

以下のいずれかに該当する場合には試験治療を中止する。中止日は、試験治療を中止した日とする。試験治療中止となった場合は、試験治療開始日から1年後に追跡調査する (7.4)。試験治療中止後の治療については規定せず、担当医師の判断とする。

- 1) 患者または代諾者が試験治療の中止を申し出た場合
  - i) 有害事象と関連する理由により、中止を申し出た
  - ii) 有害事象と関連しない理由により、中止を申し出た
- 2) 担当医師が有害事象により試験治療の継続困難と判断した場合
- 3) 研究代表者または各実施医療機関の倫理審査委員会から試験中止の連絡を受けた場合
- 4) 追跡不能
- 5) 死亡: ただし、死亡より前に理由 1) ~4) で中止した場合はこの分類としない
- 6) その他: プロトコル違反など

### 6.1.3 試験治療完了と後治療

試験治療開始日から1年後までMMFを投与した場合を「試験治療完了」と定義する。試験治療完了後の治療については規定せず、担当医師の判断とする。

試験治療完了後のMMFによる治療継続については、担当医師が継続を望ましいと判断し、患者が継続投与を希望した場合は、MMF投与を継続する。

## 6.2 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。併用禁止薬剤を使用した場合は本試験を中止し（6.1.2）、使用を報告する（6.4）。

- 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）

## 6.3 併用薬剤（試験薬剤以外の免疫抑制剤）

試験治療に併用する免疫抑制剤には主に以下の薬剤がある。免疫抑制剤の用法、用量は添付文書に準じた各施設レジメンに従うが、以下に参考を示す。これらの薬剤の併用は報告する（6.4）。

### 1) メチルプレドニゾロン（メドロール®）

通常、メチルプレドニゾロンとして1日40-1,000 mgを緩徐に静注または点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。投与量はその後漸減し、内服可能となった後はできるだけすみやかに経口投与に切り換える。

### 2) プレドニゾロン（水溶性プレドニン®）

通常、プレドニゾロンとして1日50-1,250 mgを緩徐に静注または点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。投与量はその後漸減し、内服可能となった後はできるだけすみやかに経口投与に切り換える。

### 3) シクロスポリン（ネオーラル®, サンディミュン®）

経口投与の場合は、シクロスポリンとして1日量8-12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、血中濃度を目安に投与量を調節する。必要に応じ、静注製剤を使用する。静脈内投与の場合は、シクロスポリンとして1日量3-5 mg/kgを投与し、血中濃度を目安に投与量を調節する。内服可能となった後はすみやかに経口投与に切り換える。

#### 4) タクロリムス (プログラフ®)

経口投与の場合、タクロリムスとして1回0.15-0.3 mg/kgを1日2回経口投与し、以後漸減する。静脈投与の場合、通常タクロリムスとして1回0.1-0.2 mg/kgを生理食塩液またはブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけすみやかに経口投与に切り換える。経口投与、静脈投与いずれも、投与量は血中濃度を参考にして調節する。20 ng/mlを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意する。

#### 5) バシリキシマブ (シムレクト®)

体重35 kg未満には1回10 mg、体重35 kg以上には1回20 mgを移植術前2時間以内および移植術4日後に静脈内投与を行う。

### 6.4 併用薬剤、併用療法の調査

以下の薬剤および治療法は、試験治療期間中の併用を調査する。これらを併用した場合は、薬剤名と投与期間を治療経過報告書(別添資料)に記入する。

シクロスポリンとタクロリムス、相互作用のある薬剤(抗ウイルス剤など)を薬物動態検査日の前1週間以内に併用した場合は、(MMFの薬物動態に影響する可能性があるため)その期間の用法、用量を記入する(7.5.2)。

#### 1) 免疫抑制剤

ステロイド:	プレドニゾロン (プレドニン®) メチルプレドニゾロン (メドロール®) メチルプレドニゾロンパルス療法
カルシニューリン阻害剤:	シクロスポリン (ネオーラル®, サンディミュン®) タクロリムス (プログラフ®)
抗体:	バシリキシマブ (シムレクト®) ムロモナブ CD3 (オルソクローン OKT®3) リツキシマブ (リツキサン®)
代謝拮抗薬:	塩酸グスペリムス (スパニジン®)
その他	

#### 2) 拒絶に対する治療 (免疫抑制剤以外)

血漿交換

3) 併用禁止薬剤

代謝拮抗薬：                   アザチオプリン（アザニン<sup>®</sup>，イムラン<sup>®</sup>）  
                                      ミゾリビン（プレディニン<sup>®</sup>）  
                                      生ワクチン

4) 相互作用のある薬剤（併用注意）

抗ウイルス剤：                アシクロビル（アクチダス<sup>®</sup>，ゾビラックス<sup>®</sup>など）  
                                      バラシクロビル（バルトレックス<sup>®</sup>）  
                                      ガンシクロビル（デノシン<sup>®</sup>）

コレスチラミン製剤           コレスチラミン（クエストラン<sup>®</sup>）  
                                      コレスチド（コレバイン<sup>®</sup>，コレバインミニ 83%<sup>®</sup>）

マグネシウムおよびアルミニウム含有制酸剤

6.5 有害事象に対する処置および支持療法

6.5.1 試験薬剤の投与量変更，中断，中止

本試験中に中等度（Grade 2，8.1.1）以上の有害事象を認め、担当医師が必要と判断した場合はMMFの減量または中断を行う。減量または中断の時期や減量の程度については担当医師が決定する。MMFの減量や中断により有害事象が改善した場合は、担当医師の判断で投与量を戻すことや投与再開ができる。

MMFの投与量変更，中断，中止を行った場合は治療経過報告書（別添資料）に時期（投与量変更の場合は量も）を記入する。なお、有害事象の評価（8.1）はMMFの投与量変更，中断，中止の実施前に行う。

## 6.5.2 処置および支持療法

主な有害事象に対する処置および支持療法について、以下に参考を示す。

### 1) 発熱，好中球減少を伴う感染症

感染症を疑う場合は，原因菌（細菌，ウイルス，真菌など），感染巣の検索を行い，病原体に対して適切な治療を行う。

### 2) 汎血球減少

白血球 $3,000/\mu\text{l}$ 未満，または好中球数 $1,500/\mu\text{l}$ 未満に減少した場合は，MMFの減量，中止を考慮する。また貧血，血小板減少が著しく，重篤な合併症を引き起こす場合には赤血球や血小板の輸血を行う。

### 3) 下痢

便培養や画像検査などにて検索し，感染性や器質性疾患を除外する。止痢剤などによる治療を考慮し，脱水，栄養障害に対して静脈内点滴やTPNを行う。

### 4) 悪心，嘔吐

制吐剤などによる治療を考慮し，脱水，栄養障害に対して静脈内点滴やTPNを行う。

### 5) サイトメガロウイルス（CMV）感染症

CMV血症を確認するため，CMVアンチゲネミア法（C7HRPもしくはC10/11）を適宜行う。CMV感染が確認された場合は，ガンシクロビルまたはヒト免疫グロブリンによる治療を考慮する。重篤で感染のコントロールが困難な場合は，併用免疫抑制剤とともにMMFの減量，中止を考慮する。

### 6) Epstein-Barr ウイルス（EBV）感染

EBV感染症を疑う場合は，EBV DNA定量（リアルタイムPCR）にウイルス血症を確認する。重篤で感染のコントロールが困難な場合は，併用免疫抑制剤とともにMMFの減量，中止を考慮する。

## 6.6 拒絶反応の診断と治療

### 6.6.1 拒絶反応の診断

本試験中における拒絶反応の診断は、臨床症状および診察所見、腎機能他の生化学検査所見を基に臨床診断し、腎生検を実施した上で確定診断する。病理診断は、Banff分類<sup>(20)</sup>（付録 3）による境界領域変化（borderline change）か、それ以上の拒絶反応所見を認める場合を拒絶反応とする。臨床診断を行った日を拒絶反応の診断日とする。

なお、慢性透析が42日以上継続した場合を「廃絶」と定義する。

### 6.6.2 拒絶反応の治療

拒絶反応と診断した場合は、移植腎の保護を優先し各施設レジメンに従って免疫抑制剤による治療を実施する。拒絶反応に対する治療を行った場合は報告する（6.4）。以下に治療法の参考を示す。

#### 1) メチルプレドニゾロンパルス療法

メチルプレドニゾロン（メドロール<sup>®</sup>）20-30 mg/kg（最高量 1,000 mg/日）を緩徐に点滴静注し、1週間に3日間行う。以上を1-3週間行う。

#### 2) ムロモナブ CD3（オルソクローン OKT<sup>®</sup>3）

通常、成人には1日1回5 mgを最高10日間、静脈内に投与する。小児には、1日1回、体表面積（m<sup>2</sup>）あたり5 mgを成人と同様に投与する。ただし、1日最高用量は5 mgとする。

#### 3) 塩酸グスペリムス（スパニジン<sup>®</sup>）

通常、成人には塩酸グスペリムスとして1日1回、体重1 kg当たり3-5 mgを3時間かけて点滴静注する。なお、投与期間は最高10日間とする。

#### 4) リツキシマブ（リツキサン<sup>®</sup>）

通常、成人にはリツキシマブとして1回投与量375 mg/m<sup>2</sup>を生理食塩液または50%ブドウ糖注射液にて希釈し、点滴静注する。

#### 5) 血漿交換による抗体除去

## 7 観察・検査項目

### 7.1 観察・検査項目の一覧表

観察時期	登録時	試験治療期間(1年間)								中止例
	登録時	開始時	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	1年	試験開始後 1年
許容するウインドウ	前1ヶ月以内		前後1週間以内	前後2週間以内						
身長, 体重, 血圧	○			○	○	○	○	○	○	
腎移植日, 既往歴, 家族歴他	○									
ドナー・レシピエントの血液型	○									
MMF 投与状況		○	○	○	○	○	○	○	○	
併用薬剤, 併用療法(6.4)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
拒絶反応の診断(6.6.1)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	◎
腎生検(7.5.1)						○ 3-6ヶ月			○	
			(拒絶反応診断時にも実施)							
有害事象(8.1)		○	○	○	○	○	○	○	○	△
血液検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
尿検査		○	○	○	○	○	○	○	○	
推定糸球体濾過率	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
MMF 薬物動態検査(7.5.2)			①			②		③		

①試験治療開始 7-14 日後に 3 点

②試験治療開始 3ヶ月後(±2 週間以内)に 8 点

③試験治療開始 9ヶ月後(±2 週間以内)に 2 点採血

◎: 生存有無, 拒絶反応発現有無, 移植腎の廃絶有無

△: 試験薬投与期間中に発現した有害事象の持続状況



## 7.2 登録時調査項目

登録時は登録前1ヶ月以内の以下の項目を調査し、症例報告書（別添資料）に記入する。

<症例登録票に記入>

- 1) 患者イニシャルまたは各医療機関の患者識別番号，性別，生年月日，同意取得日
- 2) ドナー・レシピエントの血液型（ABO 式，Rh 式）
- 3) 患者選択規準に関わる血液検査項目（白血球，血清尿酸，GOT，GPT）

<治療経過報告書に記入>

- 4) 身長，体重，血圧
- 5) 既往歴，腎疾患の家族歴，腎不全の原因・合併症
- 6) 腎移植施行日，移植腎の種類，腎移植における併用免疫抑制剤の種類
- 7) 血液検査：血算，好中球数，BUN，血清クレアチニン
- 8) 推定糸球体濾過率（付録 4）

## 7.3 試験治療期間中の調査項目

試験治療開始時，試験治療開始後2週（±1週間以内），1ヶ月，2ヶ月，3ヶ月，6ヶ月，9ヶ月，12ヶ月時（各±2週間以内）に以下の項目を調査し，治療経過報告書（別添資料）に記入する。

- 1) 身長，体重，血圧：試験治療開始時と2週時は不要
- 2) MMF 投与状況（投与量変更，中断，中止，6.5.1）：時期，投与量変更の場合は量
- 3) 併用薬剤，併用療法（6.4）：薬剤名，投与期間，（一部の薬剤のみ）用法・用量（7.5.2）
- 4) 拒絶反応（6.6.1）：拒絶反応診断日，廃絶確認日
- 5) 腎生検：実施日，所見  
腎生検は腎移植後3～6ヶ月（±2週間）と腎移植後12ヶ月時（±4週間）（以上は全員必須），および試験治療期間中の拒絶反応診断時（診断時から28日以内）に各施設で行う（6.6.1）。試験終了後に中央判定する（7.5.1）。
- 6) 有害事象：診断名（8.1.1），重症度（8.1.1），発現日，消失日，重篤度（8.1.2），転帰，試験薬剤との因果関係（8.1.3）
- 7) 血液検査：血算，好中球数，BUN，血清クレアチニン，血清尿酸，GOT，GPT
- 8) 尿検査：早朝尿定性および沈渣
- 9) 推定糸球体濾過率（付録 4）

#### 10) MMF 薬物動態検査 (7.5.2)

##### Full AUC (AUC 0-12hr)

試験治療開始後 3 ヶ月 (±2 週間以内) : MMF 投与前, 投与後 30 分, 1 時間, 1 時間 30 分, 2 時間, 4 時間, 6 時間, 12 時間の 8 時点

##### Abbreviated AUC

試験治療開始後 7-14 日 : MMF 投与前, 投与後 2 時間, 投与後 6 時間の 3 時点

試験治療開始後 9 ヶ月 (±2 週間以内) : MMF 投与前, 投与後 2 時間の 2 時点

#### 7.4 試験治療中止後の調査項目

試験治療を中止 (6.1.2) した場合は, その時期および理由を調査する。担当医師は, 患者の権利を十分に尊重した上で, その理由を確認するための適切な努力を払うものとする。試験治療を中止した患者に対しては, その後の調査 (7.3の項目) を要さないが, 有害事象の転帰は可能な限り追跡する。

また, 試験治療を中止した患者に対しては, 試験治療開始日から1年後に以下の項目を追跡調査し, 中止後追跡調査書 (別添資料) に記入する。

- 1) 拒絶反応発現有無
- 2) 生存有無
- 3) 移植腎の廃絶有無 (廃絶の定義は「6.6.1 拒絶反応の診断」を参照)
- 4) 試験期間中に発現した有害事象の持続状況

## 7.5 腎生検および薬物動態検査

### 7.5.1 腎生検の中央判定

腎生検は各施設での診断に加え、試験治療期間終了後に中央判定を行う。中央判定は、拒絶反応の有無や治療内容等の診療情報を含む患者情報の盲検下で行う。検体送付の詳細は腎生検病理組織標本送付手順書（別添資料）を参照する。

### 7.5.2 薬物動態検査

本試験では一部の実施可能な患者に対して薬物動態検査を行い、AUCを測定する。薬物動態検査の対象となる患者は、検査前日の夜10時以降は絶食する。また、検査当日はMMFを食前に服用し、MMF投与後2時間の採血終了後に食事をとる。これらの規定は説明同意取得時に説明するほか、薬物動態検査実施日に先だって患者とその保護者に説明し注意を促す。

定量は中央測定で行い、血漿中MPAを高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で分離しUV（254 nm）で検出する。薬物動態検査の検体送付の詳細は、薬物動態検査検体送付手順書および採血記録表（注：別紙にて配布）を参照する。

シクロスポリン、タクロリムス、および相互作用のある薬剤（抗ウイルス剤など）は、MMFの薬物動態に影響する可能性があるため薬物動態検査前の併用状況を調査する（6.4）。これらの薬剤を薬物動態検査の採血日の前1週間以内に併用した場合は、その期間の用法、用量を治療経過報告書（別添資料）に記入する。

## 8 有害事象の評価と報告

有害事象とは、試験治療期間中のあらゆる好ましくない症状、徴候、検査値の異常と定義し、試験治療との因果関係は問わない。ただし、試験治療開始前からある症状、徴候、検査値異常は有害事象とせず、それらが試験治療開始後に悪化（Gradeが増加）した場合のみを有害事象とする。

有害事象が発現した場合、担当医師は以下に従い評価と報告を行う。また、有害事象に対し適切な処置を行い（6.5）、患者の転帰を可能な限り追跡する。

### 8.1 有害事象の評価

有害事象の評価スケジュールは「7 観察・評価項目」に従う。本試験では中等度以上の有害事象を調査対象とする。従って、担当医師は有害事象の重症度（Grade）を判定し（8.1.1）、Grade 2以上の場合は、診断名（8.1.1）、重症度、発現日、消失日、重篤度（8.1.2）、転帰、試験薬剤との因果関係（8.1.3）を治療経過報告書（別添資料）に記入する（8.2.2 通常報告）。なお、本研究において重要な意味があると考えられる有害事象の場合、担当医師は通常報告に加えて研究代表者に迅速に報告しなければならない（8.2.1 緊急報告）。

### 8.1.1 有害事象の診断名および重症度

#### 1) 主な有害事象

主な有害事象の診断名と重症度は、以下の基準に従い評価する。

(National Institute of Allergy and Infectious Diseases [NIAID] Recommendations for Grading of Acute and Subacute Adverse Events を本研究用に抜粋，和訳)

NIAID Recommendations for Grading of Acute and Subacute Adverse Events				
Grade	1 軽度	2 中等度	3 高度	4 生命を脅かす
全身性				
発熱	< 38.5 °C	38.5 - 40 °C	> 40 °C	低血圧を伴う発熱
悪寒	軽度 - 中等度	重度の振せん	悪寒戦慄 < 2 時間	悪寒戦慄 > 2 時間
皮膚反応	紅斑	乾性落屑 小水疱形成 掻痒 (症)	湿性落屑 潰瘍	剥脱性皮膚炎 手術を要する壊死
アレルギー	浮腫	気管支痙攣	気管支痙攣	アナフィラキシー
血液				
ヘモグロビン g/dl	9.5 - 10.9	8.0 - 9.4	6.5 - 7.9	< 6.5
好中球 /cmm	1300 - 1999	750 - 1299	500 - 749	< 500
血小板 /cmm	75,000 - 99,999	50,000 - 74,999	25,000 - 49,999	< 25,000
出血	点状出血	軽度血液喪失	大量血液喪失	衰弱性血液喪失
消化器/肝臓				
嘔気/嘔吐	嘔気	一過性の嘔吐	輸液療法を要する嘔吐	難治性の嘔吐
下痢	一過性 < 2 日	耐えられるが > 2 日	耐えられない 治療を要する	出血/脱水を伴う
ビリルビン mg/dl	1.25 - 2.5 ×N	2.6 - 5.0 ×N	5.1 - 10 ×N	> 10 ×N
SGOT	1.25 - 2.5 ×N	2.6 - 5.0 ×N	5.1 - 10 ×N	> 10 ×N
アミラーゼ	1.25 - 2.5 ×N	2.6 - 5.0 ×N	5.1 - 10 ×N	> 10 ×N
アルカリフォスファターゼ	1.25 - 2.5 ×N	2.6 - 5.0 ×N	5.1 - 10 ×N	> 10 ×N
腎臓				
血清クレアチニン	1.26 - 2.0 ×N	2.1 - 3.0 ×N	> 3.1 ×N	透析を要する
蛋白尿 mg/日	250 - 500	500 - 1000	> 1000	ネフローゼ症候群
血尿	顕微鏡的	肉眼的	肉眼的 + 凝血塊	閉塞性
神経				
中枢神経	集中力または記憶の障害	軽度の錯乱または嗜眠 (覚醒時の 50% 以内)	見当識障害または昏迷 (覚醒時の 50% 以上)	昏睡または痙攣
末梢神経	軽度の知覚異常 深部腱反射減弱	高度の知覚異常 深部腱反射消失 軽度の脱力	耐えられない知覚異常 著明な脱力	麻痺
頭痛	投薬を要さない	鎮痛剤を要する	麻薬が必要	難治性
便秘	軽度	中等度 (治療を要する)	腹部膨満を伴う	腹部膨満および嘔吐を伴う
肺				
肺	軽度症状あり	労作性呼吸困難	安静時呼吸困難	完全ベッド上安静を要する
循環器				
リズム	洞性頻脈 安静時 > 110	単源性心室性期外収縮 心房性不整脈	多源性心室性期外収縮	心室頻拍
機能	無症状だが心所見に異常あり	一過性心不全症状あり 治療を要さない	心不全症状あり 治療に反応あり	心不全症状あり 治療に反応なし

- 2) 感染症：サイトメガロウイルス (CMV), Epstein-Barr ウイルス (EBV)  
サイトメガロウイルス感染と Epstein-Barr ウイルス感染は, 本研究用に定める以下の基準に従い, 診断名と重症度を評価する

<サイトメガロウイルス (CMV) 感染症>

- Grade 1 : -  
Grade 2 : -  
Grade 3 : CMV血症<sup>(1)</sup>あり : 特異的な所見あり<sup>(2)</sup>  
Grade 4 : 生命を脅かす  
Grade 5 : 死亡

<sup>(1)</sup>CMV 血症 : CMV アンチゲネミア法 (C7HRP もしくは C10/11) が陽性細胞が 1 個以上

<sup>(2)</sup>CMV 感染の特異的な所見 : 発熱, 白血球減少, 血小板減少, 肺炎, 肝炎, 膵炎, 消化器潰瘍, 結腸炎, 網膜炎など

<Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染>

- Grade 1 : -  
Grade 2 : -  
Grade 3 : EBV検査が陽性<sup>(3)</sup> : EBV感染の特異的な所見<sup>(4)</sup>あり  
Grade 4 : 生命を脅かす  
(EBV血症あり : PTLD [移植後リンパ増殖症] <sup>(5)</sup>の発症など)  
Grade 5 : 死亡

<sup>(3)</sup>EBV 検査陽性 : EBV DNA 定性 (PCR), DNA 定量 (リアルタイム PCR), EBV 抗体検査を施行し, 施設基準値で判断する

<sup>(4)</sup>EBV 感染の特異的な所見 : 発熱, 扁桃腫大, リンパ節腫脹, 体重減少, 下痢など

<sup>(5)</sup>PTLD (移植後リンパ増殖症) : 発熱, 腹痛, 慢性下痢, 消化管出血, 貧血, 食欲不振, 体重減少, 低アルブミン血症などを認め, EBV 感染の証明と病理組織診断が必要

3) 感染症：その他の日和見感染

サイトメガロウイルスと Epstein-Barr ウイルス以外の日和見感染の場合は、診断名を以下に従い分類する。重症度は「4) その他の有害事象」に従い評価する。

病原体	分類基準	
水痘-帯状疱疹ウイルス	内臓疾患	血小板減少症, 関節炎, 肝炎, 小脳失調, 脳炎, 髄膜炎, 糸球体腎炎など
カンジダ属	全身性カンジダ症	食道炎, 喉頭炎, 網膜病変, 他内臓 (脳, 腎, 肝, 脾) 病変など
	真菌血症	
ニューモシスティス	肺疾患	
アスペルギルス/ムコール属	肺, または肺動脈洞 侵襲性疾患	肺アスペルギローム (肺菌球症), 肺出血など
	散在性, または転移性疾患	好中球減少症, 副鼻腔炎, 中耳炎, 脳炎, 心筋炎, 骨髄炎, 眼球炎, 眼窩炎, 食道炎など
クリプトコッカス	クリプトコッカス症	

4) その他の有害事象

発現した有害事象が 1) ~3) に該当しない場合は、担当医師の判断による診断名を報告する。重症度は以下を参考に、担当医師が臨床的判断により評価する。

Grade 1：軽度の有害事象

日常的な活動に支障をきたさない；一過性；有害事象に対する治療や臨床的判断を要さない

Grade 2：中等度の有害事象

日常的な活動に支障をきたす；一定期間（数日）継続；試験薬剤の減量，中断を検討する

Grade 3：高度の有害事象

日常的な活動ができない；長期間継続；慢性的な有害事象で，臨床的判断を要する；有害事象に対する治療を要する；試験薬剤の中止を検討する

Grade 4：生命を脅かすまたは活動不能とする有害事象

死亡のリスクがある有害事象

Grade 5：致死的な有害事象（有害事象による死亡）

### 8.1.2 重篤な有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」とする。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常をきたすもの

### 8.1.3 有害事象と試験薬剤との因果関係

有害事象と試験治療（MMF 投与）との因果関係の判定は以下に従う。試験治療との因果関係が否定できないもの（1と2）をMMFの薬物有害反応とする。

- 1) 関係あり

MMF 投与との時間的関連性がみられ、患者の既往、患者の受けた他の治療、環境により発現することが否定され、かつ投与中止・減量により症状の消失・軽減がみられる場合

- 2) 関係が否定できない

MMF 投与との時間的関連性がみられるが、患者の既往、患者の受けた他の治療、環境により発現することが考えられる場合

- 3) 関係なし

MMF 投与との時間的関連性がみられず、患者の既往、患者の受けた他の治療、環境により容易に発現することが考えられる場合



## 8.2 有害事象の報告

試験期間中に有害事象が生じた場合、以下に従い報告する。なお、薬剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象を認めた場合には、以下の報告以外に、医薬品等安全性情報報告制度による報告（薬事法第77条の4の2第2項）、および製造販売業者の副作用自発報告（薬事法第77条の4の2第1項）への協力を目的とする当該製造販売業者への連絡を、それぞれの医療機関の規定に従い担当医師の責任において行う。

### 8.2.1 緊急報告

#### 緊急報告義務のある有害事象

- 1) 重篤な有害事象（8.1.2）
- 2) 重症度が **Grade 4** または **Grade 5** の有害事象（8.1.1）
- 3) その他、担当医師が医学的に重要な意味があると判断する有害事象

#### 緊急報告の手順

- 1) 緊急報告義務のある有害事象が発生した場合、担当医師は有害事象緊急報告書（別添資料）に所定事項を記入し、72時間以内にデータセンターに FAX 送信する。
- 2) データセンターは研究代表者に FAX などにて緊急報告する。
- 3) 担当医師は当該有害事象に関する詳細報告書を作成し、当該医療機関の長およびデータセンターに7日以内に提出する。
- 4) 担当医師は試験継続等について当該医療機関の倫理審査委員会の意見に基づき、指示を受ける。
- 5) 担当医師は発現した当該有害事象について可能な限り追跡調査を行う。
- 6) 研究代表者は、当該有害事象に対する緊急性、重要性および影響の程度等についての研究代表者の見解を添えて、当該有害事象が発生してから15日以内に効果安全性評価委員会に文書で報告し、必要に応じて審査を依頼する
- 7) 効果安全性評価委員会は、研究代表者からの審査の依頼を受けた場合、試験の中止、実施計画書の改訂および各実施医療機関への連絡の必要性について検討を行い、研究代表者に文書で勧告する。
- 8) なお、緊急報告を受けた当該医薬品の製薬会社が当該有害事象について別途調査を行った場合には、その調査内容をデータセンターに報告するものとする。

### 8.2.2 通常報告

試験治療期間中に中等度（Grade 2）以上の有害事象（緊急報告した有害事象を含む）を認めた場合は、治療経過報告書（別添資料）に所定事項を記入し、定められた時期に提出する（9. データ収集）。

## 9 データ収集

担当医師は、試験治療中止した症例も含め、登録した全ての症例について症例報告書を作成する。作成した症例報告書（別添資料）は、記名捺印または署名の上、データセンターにFAX送信により提出する。提出は以下の提出期限に従い、症例報告書作成後すみやかに行う。

### 1) 症例登録票

症例登録時（試験治療開始前）にすみやかにデータセンターに FAX 送信する（「5. 登録」）。

### 2) 治療経過報告書（登録時調査内容～登録後の除外時，試験治療中止時または終了時調査内容）

試験治療開始後 6 ヶ月の調査終了後，すみやかにデータセンターに FAX 送信する。登録後の除外時，試験治療中止時，または 1 年間の試験治療終了時の調査終了後，すみやかにデータセンターに FAX 送信する。

### 3) 中止後追跡調査書

試験治療中止した場合，治療開始日から 1 年後の追跡調査終了後，すみやかにデータセンターに FAX 送信する。

#### 症例報告書の提出先（FAX 送信先）

NPO 日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU） データセンター

FAX : 03-5298-8535

## 10 エンドポイント

### 10.1 主要評価項目

#### 1) 腎移植後 6 ヶ月の拒絶反応発現割合

腎移植当日を起算日とし、腎移植後 6 ヶ月までに拒絶反応を有した患者の割合。追跡不能例では追跡不能となる以前で拒絶反応がないと確認された最終日をもって拒絶反応発現とする。拒絶反応を有する場合は、臨床診断を行い、また移植腎の生検にて Banff 分類（付録 3）による境界領域変化（borderline change）か、それ以上の拒絶反応を認める場合とする。

### 10.2 副次評価項目

#### 1) 腎移植後 1 年の生着割合

腎移植当日を起算日とし、腎移植後 12 ヶ月での移植腎の生着割合。移植腎が廃絶した患者では廃絶が確認された最終日、追跡不能例では追跡不能となる以前で生着が確認された最終日をもって廃絶とする。なお廃絶は、42 日以上継続する慢性透析を有したときと定義する。

#### 2) 腎移植後 1 年の生存割合

移植当日を起算日とし、腎移植後 12 ヶ月までに生存している患者の割合。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって死亡とする。

#### 3) 腎生検病理組織検査による拒絶反応発現割合

試験治療期間中に行われた腎生検の病理組織標本が中央判定にて拒絶反応ありと病理診断された患者の割合。臨床症状および腎機能他の生化学検査による、拒絶反応を疑う所見の有無によらない。病理診断は、Banff 分類（付録 3）による境界領域変化（borderline change）か、それ以上の拒絶反応を認める場合を拒絶反応とする。追跡不能例では追跡不能となる以前で拒絶反応がないと確認された最終日をもって拒絶反応発現とする。

#### 4) 有害事象発現割合

適格、不適格を問わず試験薬剤（MMF）が一度でも投与された患者数（全治療例）を分母とし、有害事象を認めた患者数を分子とする。重症度（Grade）については、それぞれ試験治療期間中の最悪 Grade を用いる。

### 10.3 その他の評価項目

#### 1) MMF 薬物動態

##### Full AUC (AUC 0-12hr)

試験治療開始後 3 ヶ月 (±2 週間以内) : MMF 投与前, 投与後 30 分, 1 時間, 1 時間 30 分, 2 時間, 4 時間, 6 時間, 12 時間の 8 時点

##### Abbreviated AUC

試験治療開始後 7-14 日 : MMF 投与前, 投与後 2 時間, 投与後 6 時間の 3 時点

試験治療開始後 9 ヶ月 (±2 週間以内) : MMF 投与前, 投与後 2 時間の 2 時点

#### 2) 腎生検病理組織検査による拒絶反応所見

試験治療期間終了後, 患者情報の盲検下で腎生検病理組織標本の中央判定を行い, 重症度を評価する。