

200717002A

厚生労働科学研究研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究

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

平成 19 年度 研究報告書

主任研究者 飯島 一誠

平成 20 (2008) 年 4 月

厚生労働科学研究研究費補助金(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

研究班構成員

| | 氏名 | 所属 | 職名 |
|--------|-------|-------------------------|----------|
| 主任研究者 | 飯島一誠 | 国立成育医療センター腎臓科 | 医長 |
| 分担研究者 | 本田雅敬 | 東京都立清瀬小児病院 | 副院長 |
| | 服部元史 | 東京女子医科大学腎臓小児科 | 教授 |
| | 森田研 | 北海道大学病院泌尿器科 | 助教 |
| | 和田尚弘 | 静岡県立こども病院腎臓内科 | 医長 |
| | 木村利美 | 東京女子医科大学病院薬剤部 | 副部長 |
| | 土田尚 | 国立成育医療センター総合診療部 | 医員 |
| | 相川厚 | 東邦大学腎センター | 教授 |
| 研究協力者 | 宍戸清一郎 | 東京都立清瀬小児病院泌尿器科 | 医長 |
| | 中村秀文 | 国立成育医療センター治験管理室 | 室長 |
| | 大橋靖雄 | 東京大学医学部生物統計 | 教授 |
| | 斉藤真梨 | 東京大学医学部生物統計 | 大学院生 |
| | 後藤芳充 | 名古屋第二赤十字病院小児科 | 副部長 |
| | 野津寛大 | 神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座小児科学 | 助教 |
| | 亀井宏一 | 国立成育医療センター腎臓科 | 医員 |
| | 中山真紀子 | 国立成育医療センター腎臓科 | レジデント |
| | 大塚泰史 | 佐賀大学医学部小児科 | 助教 |
| | 佐古まゆみ | 国立成育医療センター腎臓科 | 臨床研究フェロー |
| | 西野由紀 | 国立成育医療センター腎臓科 | 研究員 |
| オブザーバー | 内田智昭 | 中外製薬 | |
| | 大槻 聡 | 中外製薬 | |

目 次

| | |
|---|-----|
| I. 総括研究報告 | |
| 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 | 1 |
| 飯島一誠 | |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. 新規免疫抑制剤が小児腎移植の長期成績に与えた影響 | 11 |
| 本田雅敬 | |
| 2. ミコフェノール酸モフェチル投与下における小児腎移植患者のサイトメガロウイルス感染に関する検討 | 20 |
| 服部元史 | |
| 3. タクロリムス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 | 25 |
| 森田研 | |
| 4. 腎移植後 5 年で EB 関連肺平滑筋肉腫を発症した症例 | 30 |
| 和田尚弘 | |
| 5. 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 | 32 |
| 木村利美 | |
| 6. ミコフェノール酸モフェチルの小児腎移植での適応取得 | 38 |
| 土田尚 | |
| 7. 長期小児腎移植患者におけるミコフェノール酸モフェチル (MMF) の維持投与量と移植成績 | 48 |
| 相川厚 | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | S-1 |
| IV. 研究成果の刊行物・印刷 | S-2 |

- I. 総括研究報告
- II. 分担研究報告

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究)
総括研究報告書

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

研究要旨

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は最近開発された代謝拮抗薬であり、海外では、小児腎移植においても良好な成績が示され、薬物動態も明らかにされ、用法・用量や有効性・安全性が確立され、米国等で承認されている。一方、わが国では、MMF は成人の腎移植には適応が取得されているが、小児腎移植には適応は取得されておらず、多くの小児腎移植患者で適応外使用されている。

本研究は、わが国の小児腎移植において、MMF の薬物動態、有効性・安全性を検討し、用法・用量を確立するとともに、本研究結果をわが国における本薬の小児腎移植適応取得のための評価あるいは参考資料とすることを目的とする。また、本研究を通じて、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築および体制整備を行うことも目的のひとつである。

本年度は、前年度にプロトコールを作成した、「わが国の小児腎移植患者を対象に MMF を投与し、その有効性・安全性、薬物動態を検討するための多施設臨床試験」を開始した。試験の概要としては、米国での小児承認データと比較可能な Single-arm, open-label study (症例数 50 例) とし、エンドポイントは、有効性の主要評価項目を移植後 6 ヶ月間に生検で急性拒絶反応が証明された患者の割合とし、MMF 薬物動態等を副次的評価項目とした。また、安全性評価項目を有害事象発現割合とした。

2008 年 3 月 3 日現在、試験参加 8 施設のすべてで倫理委員会を通過し、25 症例が登録されており、試験は順調に進行している。予定通りに試験が進行すれば、2010 年 1 月には試験が終了するが、本試験による有効性・安全性及び薬物動態の検証データをもとに、小児薬物療法検討会議あるいは適応外使用の取扱い通知第 104 号により、承認申請を目指したい。

分担研究者

本田雅敬
東京都立八王子小児病院副院長
服部元史
東京女子医科大学腎臓小児科教授
森田研
北海道大学病院泌尿器科助教
和田尚弘
静岡県立こども病院腎臓内科医長
木村利美

東京女子医科大学病院薬剤部副部長
土田尚
国立成育医療センター総合診療部医員
相川厚
東邦大学腎センター教授

A. 研究目的

腎移植は、腎不全の最終治療であり、腎不全患者、なかでも小児期腎不全患者の QOL の改善

に最も有効な治療法である。シクロスポリンやタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤の登場により、腎移植成績は飛躍的に向上したが、その腎毒性などの副作用から他の免疫抑制剤の開発が期待されてきた。

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は最近開発された代謝拮抗剤であり、IMPDH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広く免疫抑制効果を発揮する薬剤である。海外では、腎移植、心移植、肝移植において良好な成績が報告され、広く使用されている。また、海外では、小児腎移植においても良好な成績が示され、薬物動態も明らかにされ、既に有効性・安全性や用法・用量が確立、米国等で承認されている。

わが国においても、成人の腎移植におけるMMFの用法・用量は確立され、腎移植後の難治性拒絶反応の治療および腎、心、肝、肺移植における拒絶反応の抑制に適応が取得されている。一方、小児腎移植におけるMMFの適応は取得されていないが、その有用性が期待され、実際には多くの患者で適応外使用されている。しかし、その投与量は、施設間でばらつきが大きく、米国での承認量よりも少ない傾向にある。すなわち、わが国の小児腎移植領域では、十分な日本人小児のエビデンスがないままで、医師の判断でMMFが使用されているのが現状であり、早急に質の高い臨床試験を実施し、有効性・安全性や用法・用量を確立する必要がある。

本研究は、

- 1) わが国の小児腎移植において、MMFの有効性・安全性の確認と、薬物動態の検討を行い、用法・用量を確立し、わが国における本薬の小児腎移植適応取得のための評価あるいは参考資料となることを目指す。
- 2) 本研究を通じて、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築および

体制整備を行うことを目的とする。

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究を実施するにあたって、前述の分担研究者に加え、以下のメンバーに研究協力者として本研究に参加していただいた。

研究協力者

宍戸清一郎（東京都立清瀬小児病院泌尿器科医長）、中村秀文（国立成育医療センター治験管理室室長）、大橋靖雄（東京大学医学部生物統計学教授）、後藤芳充（名古屋第二赤十字病院小児科副部長）、野津寛大（神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座小児科学助手）、亀井宏一（国立成育医療センター腎臓科医員）、中山真紀子（国立成育医療センター腎臓科レジデント）、大塚泰史（佐賀大学医学部小児科）、佐古まゆみ（国立成育医療センター腎臓科臨床研究フェロー：臨床研究実施チーム若手医師）、西野由紀（国立成育医療センター腎臓科研究員：臨床研究実施チーム臨床研究協力者）。

また、オブザーバーとしてMMF製薬企業である中外製薬のMMFプロダクトマネージャーにも参加していただいた。さらに、統計解析及びプロトコール作成支援を株式会社スタッコムに、データマネージメントをNPO法人日本臨床研究支援ユニットに、MMFの活性代謝産物であるミコフェノール酸(MPA)の血中濃度測定を三菱BCL（現、三菱化学メデイエンス）に業務委託することとした。

2. 研究方法

本年度は、前年度にプロトコールを作成した、「わが国の小児腎移植患者を対象にMMFを投与し、その有効性・安全性、薬物動態を検討するための多施設臨床試験」に関して、試験実施予定施設（国立成育医療センター腎臓科、東京

女子医科大学腎臓小児科、北海道大学医学部付属病院泌尿器科、名古屋第二赤十字病院小児科、静岡県立こども病院腎臓内科、東京都立清瀬小児病院泌尿器科、東邦大学医療センター大森病院腎センター、神戸大学医学部付属病院小児科の8施設)での倫理委員会の審査・承認を受けたのち、試験を開始した。

C. 研究結果

多施設臨床試験プロトコール

初年度に行った「わが国の小児腎移植の現状とMMF使用実態調査」により、①わが国の小児腎移植数が欧米に比して極端に少ないこと、②米国及びわが国の小児腎移植でのMMF使用量は、米国等での承認用量より少ない傾向にあること、③わが国の小児腎移植では、その用量に施設間差があり、600-1,200 mg/m²/d 分2であることが明らかとなった。また、「米国での承認データの評価」より、米国ではたった一つのSingle-arm, open-label studyにより小児適応が承認されていることも明らかになった。

さらに、各施設ですでに進行中の治療プロトコールが存在し、ミコフェノール酸モフェチルの用法・用量や減量・中止基準が各施設により大きな差があるのみならず、ミコフェノール酸モフェチル以外の免疫抑制療法に関しても施設間で大きな違いを認めることが明らかとなった。すでに各々の施設でルーチンとなっている治療プロトコールを変更することは極めて困難との意見が強く、実行可能な臨床試験を行うために、各施設の現状を包含した上で、現在の世界的な治療実態から見ても妥当と考えられる投与基準の検討を重ねた。

その結果、米国での小児承認データ及び国内の成人承認データと比較可能なSingle-arm, open-label studyとすることにした。以下に、臨床試験実施計画の概要を示す。

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

目標症例数の設定根拠

1) 6 ヶ月での拒絶反応の期待値 20% 閾値 (これ以上は許せない) 35%

閾値以上でないことを片側 5% (α) 検出力 (1- β) 80% で証明するためには 56 例。

2) 12 ヶ月での生着の期待値を 95% 閾値 (これ以下は許せない) 85%

閾値以下でないことを片側 5% (α) 検出力 (1- β) 80% で証明するためには 60 例。

PK については対数変換して AUC を解析することにして、その標準偏差を 0.4

(変動係数を 40% とすることと同等 = 米国のデータ) と仮定して

600-1200 mg で直線的用量反応関係を証明する ($\alpha=5\%$ 両側 検出力 80%) には 16 例

日米で AUC が 1.5 倍違えば検出できるようにするには、それぞれ 15 例

以上から目標症例数は 50 例、PK は 15 例で測定できれば良い。

試験実施状況

2008 年 3 月 3 日現在、参加 8 施設のすべてで倫理審査委員会の承認を得、25 例が登録されている。

添付図は、倫理審査委員会 (IRB) 通過施設数及び登録症例数の推移を示したものであるが、試験開始 6 ヶ月ほどで全参加施設の IRB を通過し、その後、順調に症例登録が行われていることが分かる。なお、登録症例のうち、1 例は、登録後、移植が不可能となり、実際に試験

は開始されていない。この 1 例を除いた 24 例全例で MMF 薬物動態を検討されている。

このまま順調に症例登録が進めば、予定通り 2010 年 1 月には試験を終了できる見込みである。

緊急有害事象報告

2007 年 5 月 31 日に登録された症例が、2007 年 7 月 23 日にイレウスを発症 (Grade 3) し、緊急有害事象報告がなされ、MMF の投与が一時中止された。しかし、この症例は、2007 年 10 月 22 日より MMF の投与が再開されたが、その後はイレウスなどの有害事象を呈していない。

D. 考察

わが国の小児腎移植において MMF の適応は取得されていないが、その有用性が期待され、十分な日本人小児のエビデンスがないままで、実際には多くの小児腎移植患者に対して医師の判断で適応外使用されているのが現状である。したがって、MMF を必要とする小児腎移植患者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、質の高い多施設臨床試験プロトコルを立案、円滑に実施し、その結果を分析、評価する必要がある、本研究を進めてきた。

わが国の小児腎移植患者を対象に MMF を投与し、その有効性・安全性、薬物動態を検討するための多施設臨床試験プロトコルを作成するに当たって、いくつかの問題点があった。

ひとつは、わが国の小児腎移植数の少なさである。レシーピエント年齢が 20 歳未満の腎移植はわが国全体で年間 100 例に満たず、本研究参加施設では年間 50-60 例にとどまる。さらに、これらの症例の中には、二次、三次移植や血液型不適合移植、抗ドナー抗体陽性症例など本研究の登録に不適な症例も相当数含まれる

ことから、症例集積という点で非常に大きな問題があった。

もうひとつの問題として、わが国では施設ごとの治療プロトコルの差が大きいということがあった。それは、MMF 投与量の施設間差にとどまらず、カルシニューリンインヒビターとしてシクロスポリンとタクロリムスのどちらを用いるのか、ステロイドの中止を試みるのか、ステロイドは中止せず維持するののかといった点でも、施設間で差が認められた。

これらのことから、本研究でのランダム化比較試験の実施は極めて困難といわざるを得ず、MMF 小児腎移植適応取得という目標達成のために、米国での小児承認データやわが国での成人承認データと比較可能な Single-arm, open-label study とした。

本プロトコルでは、新しい併用薬の影響や消化器症状の出現等により、既承認用量より少ない用量で使用される傾向がある中での米国及び日本の状況をふまえて、MMF の用量設定として、600-1200 mg/m²/日 分 2 連日投与 (最大 1 日 2000mg まで) とし、必要用量を脱カプセルして使用することとした。また、各施設で独自の治療プロトコルによる治療が実際に行なわれている中で、十分な症例集積をめざすためには、カルシニューリンインヒビターやステロイドの投与方法に関しては、可能なかぎり制約を設けず、各施設の治療レジメンで投与することとしたが、米国での小児腎移植承認データも併用薬の投与方法には厳密な規定は設けておらず、米国での承認データと比較するという本臨床試験デザインからは、妥当であると考えられた。

本研究が、わが国における MMF 小児腎移植適応取得のための参考となるためには、MMF の活性代謝産物である MMA の薬物動態が米国小児や本邦成人のデータと同等であることを

示すことが重要である。本研究では、MMF 薬物動態が最も安定すると考えられる腎移植3ヵ月後に8点採血による Full PK (AUC0-12h) を行い、7-14 日後及び9ヶ月後にそれぞれ3点及び2点採血による Abbreviated AUC を測定するが、併用薬、特にカルシニューリンインヒビターとしてシクロスポリンあるいはタクロリムスのいずれを使うのかということが PK に影響を与える可能性があるため、薬物動態検査時における併用薬についても調査し、データ解析に利用することとした。MMF 薬物動態に関しては対数変換して AUC を解析するが、MMF 投与量 600 mg-1,200 mg で直線的用量反応関係を証明した上で、投与量 1,200 mg に換算した estimated AUC を算出し、米国での小児承認データとの比較を行う予定である。

上記のようなさまざまな条件下でプロトコールを作成し、2007年1月より試験を開始した。参加施設の倫理審査委員会の承認を得るのに数ヶ月を要したため、最初の症例が登録されたのは2007年3月であるが、それ以降、順調に登録症例は増加し、2008年3月現在で25例が登録されており、予定通り、2009年1月には50症例の登録が完了し、2010年1月には試験終了の見込みである。試験終了後、直ちに、データ解析を行い、わが国の小児腎移植における MMF の有効性・安全性及び薬物動態を検証し、小児薬物療法検討会議あるいは適応外使用の取扱い通知第104号による承認申請を目標としている。

本研究のもうひとつの目的である、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築に関しては、研究打ち合わせや班会議を通じて、参加メンバーの臨床試験に対する理解が深まってきた。実際、本試験を実施中に緊急有害事象報告が行われたことから、質の高い臨床試験が行われていることが示唆される。今後も

臨床試験に関する啓発活動を継続することが必要だが、現時点でも、本領域において、質の高い臨床試験を計画・実施できるネットワークを形成できたのではないかと考えており、当初の目標を達成できたと思われる。

E. 結論

わが国の小児腎移植の現状と MMF 使用実態調査と米国での承認データの評価の結果をふまえて、わが国の小児腎移植における MMF 多施設臨床試験のプロトコールを作成し、参加施設の倫理委員会での審査を経て、臨床試験を開始した。2008年3月3日現在、順調に症例登録されており、予定どおり2010年1月に試験終了の見込みである。

本試験による小児腎移植における MMF の有効性・安全性及び薬物動態の検証データをもとに、小児薬物療法検討会議あるいは適応外使用の取扱い通知第104号により、承認申請を目指したい。

また、本試験の実施を通じて、小児腎移植領域における多施設臨床試験ネットワークが形成され、今後も本領域において、質の高い臨床試験が計画・実施されると思われる。

F. 健康危険情報

該当する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 飯島一誠 (五十嵐隆, 石井正浩, 滝田順子, 平岩幹男, 水口雅, 横田俊平, 横谷進, 渡辺とよ子編). ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療法は何が最も推奨されるのか? 2007-2008 EBM小児疾患の治療 409-412, 中外医学社, 2007

2. Nozu K, Inagaki T, Fu XJ, Nozu Y, Kaito

- H, Kanda K, Sekine T, Igarashi T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. *J Med Genet*, in press
3. Ishikura K., Ikeda M., Hattori S., Yoshikawa N., Sasaki S., Iijima K., Nakanishi K., Yata N., Honda M. for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Effective and safe treatment of cyclosporine in nephrotic children: a prospective randomized multicenter trial. *Kidney Int*, in press
4. Iijima K, Kamioka I, Nozu K. Management of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol*. 12:16-19, 2008
5. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 23:481-485, 2008
6. Yata N, Nakanishi K, Shima Y, Togawa H, Obana M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Improved Renal Survival in Japanese Children with IgA Nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2008 Jan 26; [Epub ahead of print]
7. Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Iijima K, Honda M, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: A pilot study. *Pediatr Nephrol* 2008 Jan 26; [Epub ahead of print]
8. Nakamura T, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N, Moriya Y, Yamamori M, Kako A, Matsuo M, Sakurai A, Okamura N, Ishikawa T, Okumura K, Sakaeda T. Association of cumulative cyclosporine dose with its irreversible nephrotoxicity in Japanese patients with pediatric-onset autoimmune diseases. *Biol Pharm Bull* 30:2371-2375, 2007
9. Kitamura A, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Doi T, Kagami S, Iijima K. A familial childhood-onset relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 71:946-951, 2007
10. Kosaki R, Fujimaru R, Samejima H, Yamada H, Izumi K, Iijima K, Kosaki K. Wide phenotypic variations within a family with SALL1 mutations: Isolated external ear abnormalities to Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet A* 143:1087-1090, 2007
11. Kamioka I, M.D., Nozu K, Fujita T, Kaito H, Tanaka R, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. Prognosis and pathological characteristics of 5 children with non-Shiga toxin mediated HUS. *Pediatr. Int* 49:190-201, 2007
12. Kaito H, Nozu K, Fu XJ, Kanda K, Krol RP, Suminaga R, Ishida A, Iijima K, Matsuo M. Detection of a transcript abnormality in mRNA of the SLC12A3 gene extracted from urinary sediment cells of a patient with Gitelman's syndrome. *Pediatr Res* 61:502-505, 2007
13. Nozu K, Fu XJ, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Krol RP, Miyashita R, Kamitsuji H, Kanda S, Hayashi Y, Satomura K, Shimizu N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of patients with type III Bartter syndrome: picking up large heterozygous deletions with semiquantitative PCR. *Pediatr Res*

62:364-369, 2007

14. Sekine T, Nozu K, Iyengar R, Fu XJ, Matsuo M, Tanaka R, Iijima K, Matsui E, Harita Y, Inatomi J, Igarashi T. OCRL1 mutations in patients with Dent disease phenotype in Japan. *Pediatr Nephrol* 22:975-980, 2007

2. 学会発表

1. Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Iijima K, Honda M, Yoshikawa N. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: A pilot study. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

2. Krol R, Nozu K, Kanda K, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kamei K, Iijima K, Matsuo M. Identification of 6 novel mutations in the COL4A5 gene of Japanese Patients with X-linked Alport syndrome. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

3. Kanda K, Nozu K, Kaito H, Krol R, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Transient elevation of plasma antidiuretic hormone level after kidney biopsy associated with iatrogenic hyponatremia or postoperative nausea and vomit. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

4. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M, for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. A 2-year, Prospective, Randomized, Multicenter Trial of Moderate-dose Cyclosporine in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome.

The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

5. Nozu K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Krol R, Satomura K, Shimizu N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of 5 Japanese Patients with Type III Bartter Syndrome. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

6. Kamei K, Iijima K, Honda M, Nakanishi K, Yoshikawa N. Long term prognosis of severe childhood IgA nephropathy after combined therapy. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

7. Nakayama M, Teramachi M, Kasahara K, Kamei K, Suzuki T, Matsuoka K, Nakagawa A, Iijima K. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

8. Kaito H, Nozu K, Kanda K, Nakanishi K, Yoshiya K, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M. Genetic Backgrounds in Patients with Exercise-Induced Acute Renal Failure. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007

9. Nakayama M, Kamei K, Matsuoka K, Nakagawa A, Iijima K. Rituximab Therapy for Refractory Focal Segmental Glomerulosclerosis. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007

10. Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Iijima K, Honda M, Yoshikawa N. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA

nephropathy: A pilot study. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007

11. Kamei K, Iijima K, Honda M, Nakanishi K, Yoshikawa N. Long term prognosis of severe childhood IgA nephropathy after combined therapy. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007

12. Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Molecular Analysis of Digenic Inheritance in Type IV Bartter Syndrome Phenotype. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007

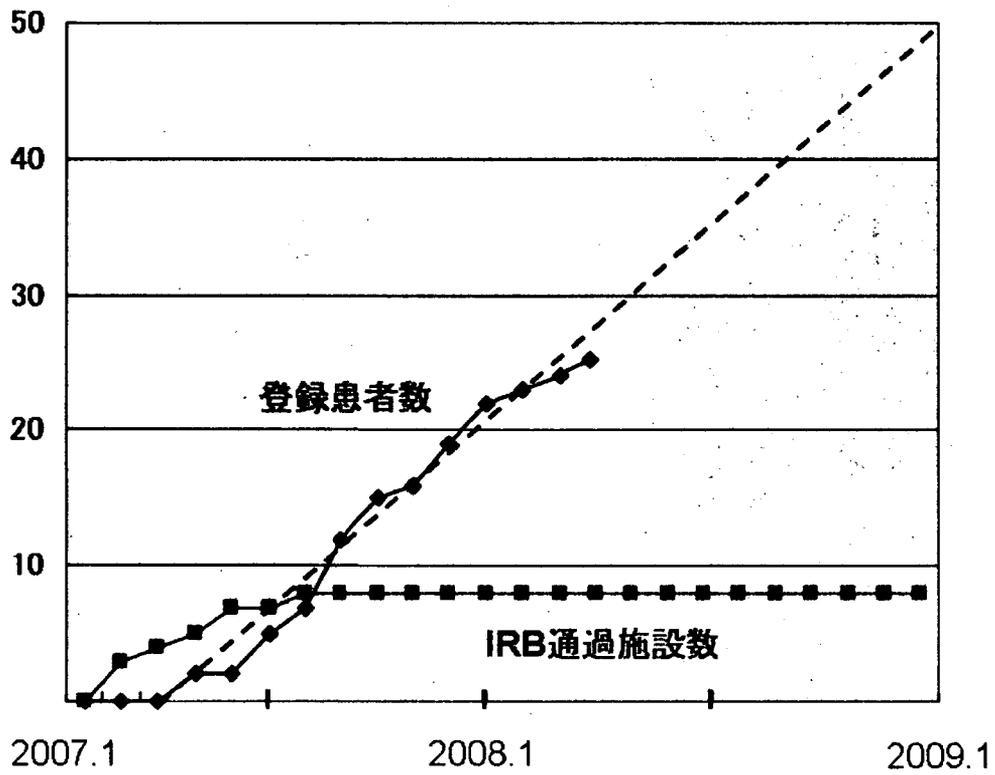
13. Iijima, K. Cyclosporine Treatment for Frequent-relapsing Nephrotic Syndrome. 5th Japan-Korea Pediatric Nephrology Seminar, 2007

14. 飯島一誠. シンポジウム「Evidenceとなる臨床研究をおこなうために」厚生労働科学研究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)」。第42回日本小児腎臓病学会学術集会, 2007

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。

図. IRB通過施設数及び登録患者数



平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究)
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-一般-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)

新規免疫抑制剤が小児腎移植の長期成績に与えた影響
分担研究者 本田雅敬 都立清瀬小児病院副院長

研究要旨 近年、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) に代表される新規免疫抑制剤の導入により、急性拒絶反応の抑制に関しては有意な改善を認める。これに伴い、中長期の治療成績にも大きな改善がみられ、移植後の身体成長や QOL の向上にも影響している。一方、移植後後期の移植腎機能喪失理由として最も頻度が高い慢性拒絶反応に関しては、有効な治療方法はいまだ確立されておらず、今後の重要な課題である。

研究協力者

宍戸清一郎 (清瀬小児病院泌尿器科)

A. 研究目的

I. 研究目的

近年、強力な新規免疫抑制剤の登場により、小児の腎移植成績は著しく向上している。北米の NAPRTCS のデータによれば、1987 年から 1990 年までの移植後 1 年以内の拒絶反応の発現頻度は生体腎、献腎でそれぞれ 54%、69%であったのに対し、1999 年から 2003 年では 25%、29%であり、拒絶反応の発症は有意に低下している。一方、長期にわたる過剰な免疫抑制やそれに伴う感染症や合併症が問題化しており、より長期にわたる良好な移植腎予後を達成するための新たなプロトコールが模索されている。今回の研究では、本邦における小児腎移植後の免疫抑制療法の動向と長期成績との関連について検討し

た。

B. 研究方法

日本臨床腎移植学会、日本移植学会を中心に集計が行われている腎移植臨床登録集計データより、日本小児腎移植臨床統計小委員会の協力のもとに小児のデータを抽出し、本邦における小児腎移植の現状と長期成績について検討した。解析項目としては、1) レシピエントの背景 (総症例数、性差、移植時年齢分布など)、2) ドナー背景 (生体腎、献腎、年齢、ABO 血液型適合・不適合など)、3) 移植後に使用された免疫抑制療法、を検討した。さらに、1986 年より 2001 年までに登録された患者を対象として、長期成績 (生存率、生着率) および移植腎の廃絶理由、死亡理由について検討した。長期成績の検討に当たり、移植時期によって免疫抑制療法は大きく異なっているため、シクロスポリン (CsA) が導入された 1986 年前後と、タクロリムス

(TAC: プログラフ®) や CsA のマイクロエマルジョン製剤 (CsA-ME: ネオーラル®)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF: セルセプト®) といった新規免疫抑制剤の使用が開始された 1996 年以降の 3 群で移植後生存率、移植腎生着率を比較検討した。

統計解析

患者生存率、移植腎生着率の計算には Kaplan-Meier 法を用いた。また、2 群間の比較には、ログランク法を用いた。

C. 研究結果

1. 本邦における小児腎移植の現況

1964 年から 2004 年に行なわれた 20 歳未満の腎移植数は 2031 例であった。男児 1196 例(58.9%)、女児 834 例 (41.1%)、未記入 1 例で、生体腎移植は 1839 例(90.5%)、献腎移植 192 例(9.4%)である。年齢的にはやはり年長児が多く、15 歳未満の患者は 1124 例(55.3%)であった(図 1)。

2. 小児腎移植後の免疫抑制療法

近年、強力な新規免疫抑制剤の登場により、腎移植後の初期(術後 30 日以内)免疫抑制剤の選択に変化が見られる。現在の免疫抑制療法の中心であるカルシニューリン阻害薬としては、CsA-ME と TAC の 2 剤があるが、TAC が 1996 年登場して以来、小児における使用頻度は漸増しており、2004 年の使用件数では 60%を占めている。これに伴い、CsA-ME の使用頻度は約 40%と低下した。また、代謝拮抗剤としても、従来移植後免疫抑制の中心であったアザチオプリン、ミゾリピンの使用は、MMF が使用可能になった 2000 年以降急激に低下し、2003 年以降の MMF の使用は全体の 92%までに至っている。さらに、2002 年より導入療法として認可された活性化 T リンパ球の表面抗原 CD25 に対するモノクローナル抗体である Basiliximab(シムレクト®)は、

小児腎移植領域においても約 80%の症例で使用されている(図 2)。

3. 小児腎移植の移植成績

1986 年より 2001 年までに登録された患者 1751 例を対象として、長期成績(生存率、生着率)を検討した。男児 1031 例(58.9%)、女児 719 例 (41.1%)、未記入 1 例で、生体腎移植 1594 例 (91.0%)、献腎移植 157 例 (9.0%)であった。移植時年齢の分布としては、5 歳以下 136 例 (7.8%)、6~12 歳 491 例 (28.0%)、13~19 歳 872 例 (49.8%)、不明 252 例 (14.4%)であり、やはり年長児が半数を占めている。

生体腎移植、献腎移植におけるドナー年齢は、それぞれ 42.8 ± 8.1 歳(9~80 歳)、 35.5 ± 20.3 歳 (0~76 歳)で差はなかった。1693 回 (96.7%)が 1 次移植であり、2 次移植、3 次移植は、それぞれ 53 例 (3.0%)、5 例 (0.3%)であった。レシピエントとドナー間の血液型不一致は 439 例 (25.1%)に認められ、88 例(5.0%)が ABO 血液型不適合であった。1985 年以前 (I 期)、1986~1995 年 (II 期)、1996~2001 年 (III 期)の年代別患者数は、それぞれ 440(25%)、846(48%)、413(24%)であった(52 例未記入)。

3-1. 患者生存率

1 次腎移植患者における年代別患者生存率を図 3 に示す。I 期と II 期における 1 年、5 年、10 年、15 年生存率を比較すると、I 期、89%、82%、76%、72%に対し、II 期では 97%、96%、92%、91%と有意に改善を認める。また、III 期における 1 年、5 年、9 年生存率は、99%、98%、97%とさらに改善している。ドナー別に検討すると、生体腎移植では、1 年、5 年、10 年、15 年生存率はそれぞれ、I 期 (N=403)、90%、82%、77%、73%に対し、II 期 (N=597)では 99%、96%、92%、91%と同様な変化を認めた。III 期 (N=387) に関しても、1 年、5 年、9 年生存率はそれぞれ、

99%、99%、99%であった(図4)。一方、献腎移植では、I期(N=37)の1年、5年、10年、15年生存率はそれぞれ、78%、75%、69%、60%と不良であったが、II期(N=49)では96%、94%、92%、92%と有意な改善を認めている。III期(N=26)に関しても、1年、5年生存率はともに96%と良好であった(図5)。

レシピエントの死亡理由としては、心疾患、感染症、悪性新生物の占める割合が高かった。

3-2. 移植腎生着率

1次腎移植患者における年代別移植腎生着率を図6に示す。I期とII期における1年、5年、10年、15年生着率を比較すると、I期、82%、63%、48%、37%に対し、II期では92%、78%、66%、55%と、やはり有意な改善を認める。III期における1年、5年、9年移植腎生着率は、95%、90%、80%とさらに改善している。ドナー別に検討すると、生体腎移植における1年、5年、10年、15年生着率はI期、83%、64%、49%、38%に対し、II期では93%、80%、68%、57%と同様に有意な改善を認める。III期に関しても、1年、5年、9年生存率はそれぞれ、96%、90%、82%であった(図7)。一方、献腎移植における1年、5年、10年、15年生着率はそれぞれ、I期、65%、51%、37%、31%に対し、II期でも75%、58%、38%、26%と明らかな改善は認められなかった。III期に関しては、1年、5年生着率はそれぞれ88%、79%と有意に改善を認めている(図8)。

移植腎の廃絶理由としては、廃絶例520例中記載のあるものは417例(80%)であったが、全体としては慢性拒絶反応によるものが271(65%)と多かった(表1)。

D. 考察と結論

近年、MMFに代表される新規免疫抑制剤の導入により、急性拒絶反応の抑制に関しては有意

な改善を認める。これに伴い、中長期の治療成績にも大きな改善がみられ、移植後の身体成長やQOLの向上にも影響している。一方、移植後後期の移植腎機能喪失理由として最も頻度が高い慢性拒絶反応に関しては、有効な治療方法はいまだ確立されておらず、今後の重要な課題である。

E. 研究発表

<論文発表>

Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, and Honda M for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized, multicenter trial. *Kidney Int* (in press)

Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Nishimura G, Hiramoto R, Honda M. Nephrotic state as a risk factor for developing posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Feb 7 [Epub ahead of print]

(3) Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Iijima K, and Honda M for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: a pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2008 Jan 26 [Epub ahead of print]

(4) Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Araki J, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Nakazato H, Yoshikawa N, Kagami S, Muramatsu M, Choi Y, Cheong HI, and Doi T. Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Nov;21(11):3133-8.

(5) Chaichanamongkol V, Ikeda M, Ishikura K,

Hamasaki Y, Hataya H, Satoh H, Asanuma H, Shishido S, and Honda M. An infantile case of Hinman syndrome with severe acute renal failure. *Clinical and Experimental Nephrology* (in press)

本田雅敬

医薬品の適応外使用と臨床試験

臨床透析、2007、23; 5-6

濱崎祐子、本田雅敬

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の薬物療法

小児科、2007、48; 161-168

本田雅敬

小児腎臓病における薬の適応外使用とその解決策

日児誌 2008, 112 : 8-14

Asanuma H, Satoh H, Shishido S. Dorsal inlay graft urethroplasty for primary hypospadiac repair. *Int J Urol*. 2007 ;14:43-7.

Oshinomi K, Tsujii T, Nanpou Y, Saneshige M, Satoh H, Asanuma H, Shishido S. Bilateral multiple ureteral polyps causing intermittent hydronephrosis: *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2008 ;99:43-47

図1. 小児腎移植患者の年齢分布

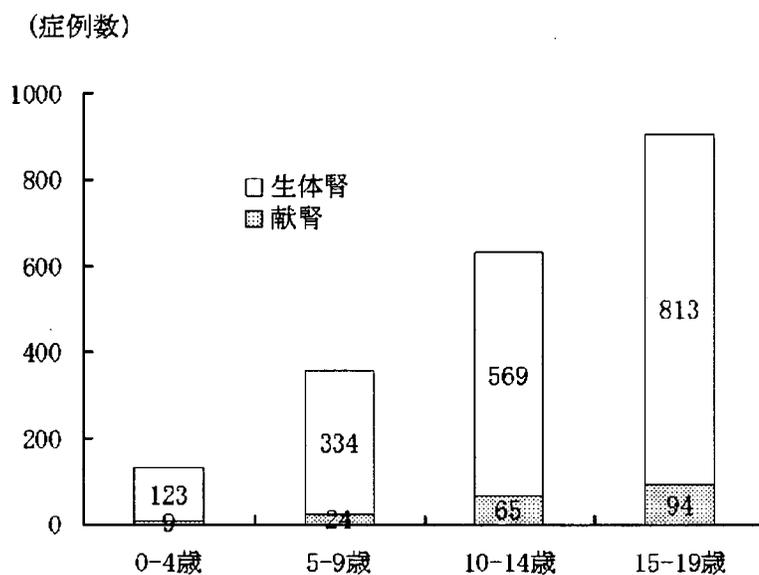


図2. 小児腎移植における初期免疫抑制療法のtrend

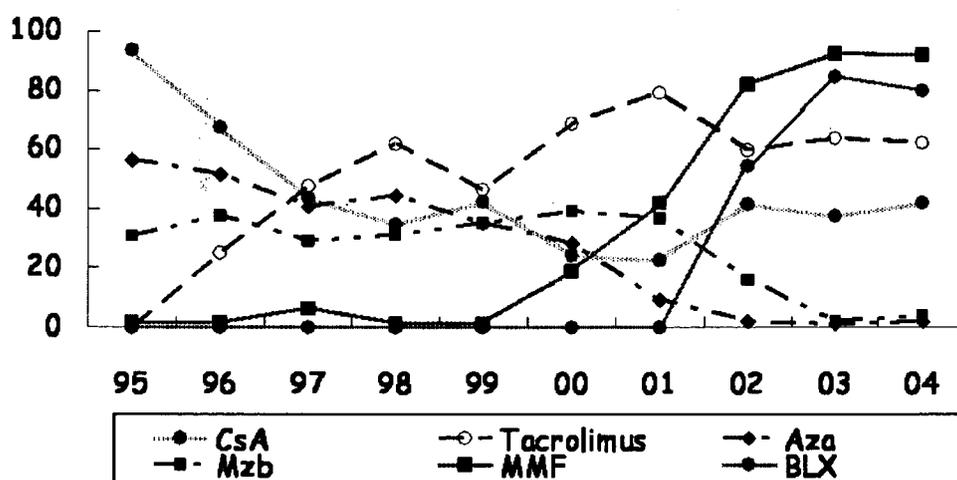


図3. 1次腎移植患者における年代別患者生存率

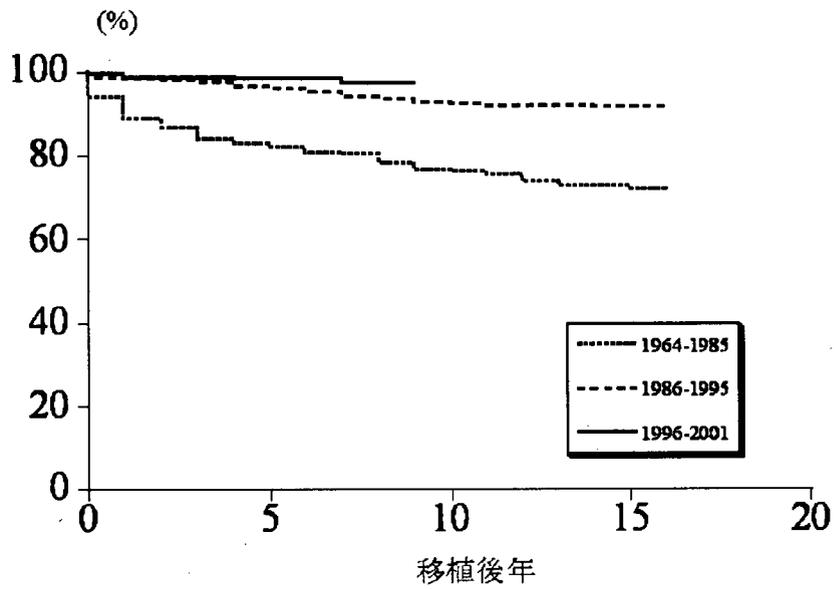


図4. 小児腎移植後の年代別生存率 (生体腎)

