

patients treated with concomitant tacrolimus. Clin Chem. 2002 Sep;48(9):1497-504.

5) Filler G, Feber J, Lepage N, Weiler G, Mai I.: Universal approach to pharmacokinetic monitoring of immunosuppressive agents in children. Pediatr Transplant. 2002 Oct;6(5):411-8

6) Schütz E, Armstrong VW, Shipkova M, Weber L, Niedmann PD, Lammersdorf T, Wiesel M, Mandelbaum A, Zimmerhackl LB, Mehls O, Tönshoff B, Oellerich M.: Limited sampling strategy for the determination of mycophenolic acid area under the curve in pediatric kidney recipients. German Study Group on MMF Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. Transplant Proc. 1998 Jun;30(4):1182-4

## F. 研究発表

### 1. 論文発表・著書

- 1) 木村利美・佐川賢一・田邊一成・石田秀樹・尾本和也・清水朋一・白川浩希・西田隼人：移植免疫抑制剤のPK解析の進め方。今日の移植。20(6)：656-661, 2007
- 2) 小林昌宏・木村利美・有馬美佐代・石井正浩・矢後和夫・砂川慶介：小児における teicoplanin の母集団解析。日本化学療法学会雑誌、55(1)：17-21, 2007
- 3) 国分秀也・木村利美・矢後和夫：TDMによる抗菌薬の適正な使用方法。YAKUGAKU ZASSHI、126(6) 925-929, 2007
- 4) 木村利美・佐川賢一：薬剤部×ICT-薬剤部、感染制御専門薬剤師との連携。INFECTION CONTROL、16(11) , 2007
- 5) 木村利美：図解よくわかる TDM-基礎から実践まで-第二版。じほう、東京、2007

### 2. 学会発表・シンポジウム・特別講演

- 1) 木村利美. 第一部「ClinKinetics-KによるTDM症例検討」・第二部「ClinKinetics-KによるTDM症例検討ワークショップ」、第38回薬物治療モニタリング研究会特別ゼミナール、薬物治療モニタリング研究会、シオノギ渋谷ビル、渋谷、2007.1.13
- 2) 木村利美.「前立腺肥大に伴う排尿障害治療薬」、薬剤師教育研究会企画委員会、インターネット薬剤師生涯教育講座、代々木、2007.2.23
- 3) 木村利美.「よくわかるTDM-実践のポイント-」、神奈川TDM研究会（県西地区）、川崎、神奈川TDM研究会（県西地区）、2007.3.17
- 4) 木村利美.「抗菌薬適正使用における薬剤師の役割」、第81回日本感染症学会総会シンポジウム、国立京都国際会館、京都、2007.4.10
- 5) 木村利美.「抗MRSA薬のTDM」、第5回神奈川県中規模病院薬剤業務研究会、横浜、神奈川県中規模病院薬剤業務研究会、2007.4.24
- 6) 木村利美.「これだけは知っておきたいTDM-入門編-」、TDM研究会、東医健保会館、新宿、東京都病院薬剤師会、2007.4.26
- 7) 木村利美.「感染制御における薬剤師の役割」、第1回横浜ICPセミナー、キャメロットジャパン、横浜、2007.5.11
- 8) 木村利美.「薬物動態パラメータの正しい評価-薬剤師が提供する情報-」、第55回日本化学療法学会総会シンポジウム、仙台国際会議場、仙台、2007.6.1
- 9) 木村利美.「移植免疫抑制剤のPK解析の進め方」、免疫第13回日本ミゾリピン移植研究会特別講演、東京、2007.6.9
- 10) 木村利美.「小児における薬物動態の特徴を理解する」、第5回長野県集中講義およびワークショップ、長野県病院薬剤師会、信州大学講堂、長野、2007.7.7

- 11) 木村利美.「TDMを始めるための基礎知識」、川崎地区TDMセミナー、ソリッドスクエアビル、川崎、神奈川県病院薬剤師会川崎地区、2007.8.8-8.9
- 12) 木村利美.「過活動膀胱トルテロジン・ソリフェナシ」、薬剤師教育研究企画委員会、インターネット薬剤師生涯教育講座、代々木、2007.8.14
- 13) 木村利美.「よくわかるTDM-基礎から実践まで-」、東葛地区抗菌薬TDM研究会、松戸商工会議所、松戸、2007.8.23
- 14) 木村利美.「抗癌剤の正しい知識と取り扱い」、神奈川県看護協会教育研修会、神奈川県看護協会、神奈川、2006.9.20
- 15) 木村利美.「薬剤部の実務から～抗菌薬TDMとその問題点 効果的にTDMを実施するには?」、第17回日本医療薬学会学会年会、前橋テルサ、群馬、2007.9.29
- 16) 木村利美.「抗菌薬のTDMとPK-PD特性に合わせた用法・用量の決定」、第56回日本感染症学会東日本地方総会・第54回日本化学療法学会東日本支部総会ベーシックレクチャー、東京ドームホテル、東京、2007.10.27

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-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)

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

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、国内成人の腎移植では適応取得されてはいるものの、小児適応を持たないため、小児腎臓専門医の間で必要性からやむを得ず適応外使用されている。

MMF の小児腎移植での国内適応外使用を解決するには、質の高い小児腎移植 MMF の有効性・安全性確認のための臨床試験の実施が必要であると考えた。

2005 年度 (平成 17 年度) には、MMF の米国での小児腎移植承認申請資料内容の収集・分析・評価の検討を踏まえ、適正と考えられる MMF の用量設定でのプロトコル立案を考えた。

2006 年度 (平成 18 年度) には、研究医が質の高い臨床試験を計画・実施する上で必要なこと、例えば、医学研究での倫理原則、臨床試験の実施の基準 (Good Clinical Practice : GCP) や医師主導治験などに関する理解が進むよう努めた。

米国をはじめとした海外では、MMF は小児腎移植でも適応を持つ。

以上のような 2005 年度 (平成 17 年度、実際にはそれ以前) より検討を重ねた結果、この度、MMF の小児腎移植での有効性・安全性を確認するための臨床試験が計画・実施された。

一方、厚生労働省ではここ数年間に、小児薬物療法検討会議など、医薬品の適応外使用解決に結びつく施策がいくつか立ち上げられている。

これら施策及びこれまで本研究で検討したことを踏まえ、本年度分担研究では小児腎移植での MMF 適応取得について考えた。

**A. 研究目的**

本分担研究では、これまで、1) 小児腎移植 MMF の米国承認申請資料内容の収集・分析・評価後、小児腎移植 MMF の臨床試験プロトコルを立案し、2) 質の高い臨床試験を遂行するために、医学研究の倫理原則や臨床試験の実施の基準である GCP を中心とする理解を深めた上で、実際に臨床試験を実施したこと、さらに厚生労働省

による医薬品の適応外使用解決に結びつく施策等の検討を踏まえ、国内小児腎移植 MMF での適応取得について考えた。

なお、ここでは過去の本分担研究での検討内容にも触れる必要があることから、内容が重複する部分があることをお断りしておく。

**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) についても振り返り、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も参考にした。

## C. 研究結果

### 1. MMFの概要—主に小児腎移植について

腎移植は小児期腎不全患者のクオリティ・オブ・ライフ (quality of life : QOL) 改善に最も有効な治療法であるが、生涯にわたり免疫抑制剤が必須とされることから、腎毒性の抑えられた免疫抑制剤の開発が期待されてきたと聞く。MMF は米国を含む海外では小児腎移植においても、薬物動態が明らかにされており、有効性及び安全性が確立された医薬品であると言える。MMF は国内成人の腎移植では適応取得されているものの、小児適応を持たないために、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。

米国ではMMFは1995年(平成7年)腎移植後の拒絶反応の抑制剤として承認された<sup>1,2)</sup>。2001年(平成13年)7月時点で85カ国において、この承認が取得されている聞く。米国ではCellCept<sup>®</sup>には、250mgカプセル(NDA 50-722; May 3, 1995. NDAとはNew Drug Applicationの略で米国における新薬承認申請の意。ここではこの日付けで承認されたということになる)、500mg錠剤(NDA 50-723; June 19, 1997)、500mg/vial注射剤(NDA 50-758; August 12, 1998)及び200mg/mL経口懸濁液(NDA 50-759; October 1, 1998)の4種類が存在する。経口懸濁液で臨床試験を実施し(2. MMF米国承認時のデータ—主に小児腎移植に関してを参照のこと)、2000年(平成12年)、小児腎移植に対しカプセル、錠剤及び経口懸濁液で承認された。

国内では1999年(平成11年)9月に腎移植後の難治性拒絶反応の治療で承認されている<sup>1)</sup>。2000年(平成12年)、腎移植後の拒絶反応の抑制で効能追加承認取得、2003年(平成15年)、心移植、肝移植及び肺移植で効能追加承認されている。国内においてはセルセプト<sup>®</sup>カプセル250の製剤しか存在しない。セルセプト<sup>®</sup>カプセル250の添付文書には小児の効能・効果及び用法・用量は記載されていない。小児については使用上の注意に小児等への投与として、「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〕の項参照〕」と記載があり、社内資料としての小児薬物動態のデータが挿入されているに過ぎない(4. 現在のMMF添付文書の小児に関する事項の記載内容を参照のこと)<sup>3)</sup>。これらは現時点でも2005年度(平成17年度)の報告と変更がない。実際には、国内でも小児については、状況により脱カプセルする等して使用されている。

### 2. MMF米国承認時のデータ—主に小児腎移植に関して

米国では1995年(平成7年)成人の腎移植の拒絶反応の予防での承認に至るまでに、腎移植後に関して、1990年(平成2年)用量設定試験及び第I/II相試験、1991年(平成3年)第III相オープン比較試験、1992年(平成4年)カナダ、オーストラリア及び欧州とともに拒絶反応抑制に対して3種類の二重盲検試験(対照薬あるいはプラセボ薬)が実施されていた。しかしながら、これらの臨床試験内容等詳細は、米国の規制当局であるU.S. Food and Drug Administration (米国医薬品食品庁: FDA)のweb siteによるMedical Review等からは検索できなかった。

小児腎移植に関して主たる試験は、他の試験

も参考にしながら、FDAと試験の方向性について予め議論の上で計画された、CellCeptのPharmacokinetic (PK) データ（腎移植 7 日目、3 ヶ月目、9 ヶ月目）、安全性、有効性の評価のために、カプセルと生物学的同等性が示されていた経口懸濁液が使用されたMYCS2675（1997年（平成9年）より実施）である。これはシングルアーム、オープンラベルで、3 ヶ月から18歳の被験者100名（おそらく、米国9施設、欧州5施設及びオーストラリア1施設。3 ヶ月以上6歳未満33名、6歳以上12歳未満34名、12歳以上18歳未満33名）に対して、1997年（平成9年）より実施された。投与量はそれまでの成人及び小児のデータに基づいて600mg/m<sup>2</sup>を1日2回、1gまでとされた。

結果は、小児のPKプロファイルやBanff分類が使用された拒絶反応等の有効性及び安全性（安全性についてはこれより多くの臨床試験データに基づいて検討されている）において、成人のプロファイルと類似していたとされている。

結局米国では、2000年（平成12年）、小児腎移植に対しカプセル、錠剤及び経口懸濁液で承認された。

### 3. MMF国内承認時のデーター主に小児腎移植に関して

MMFは国内では1999年（平成11年）9月に腎移植後の難治性拒絶反応の治療で承認された後、2003年（平成15年）1月に心移植、肝移植及び肺移植で効能追加承認されている。しかしながら前述したように、小児の効能・効果及び用法・用量の設定はこれまでない。2003年（平成15年）の審査報告書の公開版（効能追加承認の審査報告書）によれば、「小児における用法・用量について

審査センター（注：当時は厚生労働省国立医

薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターで承認審査が実施されていた）では、小児における用法・用量について調査するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

腎移植については、本薬は米国において2000年（平成12年）12月に小児腎移植に対する効能・効果の承認を取得しており、低年齢の小児患者に対して、国内では未承認の経口懸濁液が使用されている。参考情報として海外で承認されている本薬の用法・用量を添付文書に記載する。

心移植、肝移植、肺移植については、本薬の用法・用量の参考となる情報としては不十分であることから、医療機関より問い合わせがあった場合には、個別に適切な公表文献等を提供する。

審査センターは、以上の回答を了承した。」ということであった<sup>4)</sup>。この一文より、2002年（平成14年）当時、国内の小児腎臓専門医はMMFの小児腎移植の効能追加のための臨床試験の実施の必要性には十分な考えが及んでいなかったが、臨床現場においては既に使用していたものであったことが確認できる。さらにここから数年を経て、小児腎臓専門医が小児腎移植に対してMMFをきちんとした形で使用しようとするれば、質の高い臨床試験による評価結果が必要であるという認識に変わってきていることが伺い知れる。なお、この審査報告書には低年齢の患者に対して、国内では未承認の経口懸濁液が使用されているとあるが、実際には脱カプセルして使用されていたとも聞いている。

国内ではじめて承認を受けた腎移植後の難治性拒絶反応の治療に対する1999年（平成11年）の規制当局側の評価資料である調査報告書には、小児に関する議論の記載はなかった<sup>5)</sup>。

#### 4. 現在 (2008 年 (平成 20 年) 1 月) の MMF 添付文書の小児に関する事項の記載内容

前項に記したように、国内臨床現場でも、本研究開始時既に小児腎移植に対してMMFが使用されていたことは明らかであり、効能追加時日本のセルセプト®カプセル 250 の添付文書には米国添付文書の小児用法・用量の内容がそのまま訳され、

##### 「2) 小児腎移植患者に対する用法・用量

国外においてミコフェノール酸モフェチルは小児腎移植における効能・効果を取得しており、以下にアメリカ添付文書に記載されている用法・用量の要約を示す。なお、国内で小児に対する用法・用量は未承認である。

(アメリカ添付文書)

小児:セルセプト経口用懸濁液の 600mg/m<sup>2</sup> 1 日 2 回投与 (最大でも 1 日量として経口用懸濁液 2000mg/10mLまで) が推奨される。体表面積が 1.25m<sup>2</sup>~1.5m<sup>2</sup>である患者は、カプセル剤で 750mgが 1 日 2 回投与(1 日量として 1500mg)されることもある。体表面積が 1.5m<sup>2</sup>以上である患者は、カプセル剤で 1000mgが 1 日 2 回投与 (1 日量として 2000mg) されることもある。」のように記載されている。

また、セルセプト®カプセル 250 の添付文書上の【薬物動態】の項には社内資料として、

##### 「7. 小児腎移植での薬物動態

###### 1) 小児腎移植患者での薬物動態

小児腎移植患者 (生後 3 ヶ月から 18 歳以下) にミコフェノール酸モフェチルの経口用懸濁液 600mg/m<sup>2</sup>を反復投与した時の血漿中活性代謝物ミコフェノール酸 (Mycophenolic Acid : MPA) の薬物動態パラメータは以下のとおりであった (詳細は表 1.参照のこと)。小児腎移植患者におけるMPAの平均薬物血中濃度-時間曲線下面積<sub>0-12</sub> (Area Under the Blood Concentration Time Curve<sub>0-12</sub>, AUC<sub>0-12</sub>) は、カプ

セル剤カプセル剤 1000mgの反復経口投与を受けた成人腎移植患者の結果と同じであった。」と記載されている。

#### 5. 臨床試験を計画・実施する上で必要なこと (手続き)

以上、小児腎臓専門医が小児腎移植に対して国内で MMF をきちんとした形で使用しようとするれば、質の高い臨床試験による評価結果が必要であると考えた経緯を述べた。

質の高い、つまりは承認申請を目指した、国内小児腎移植 MMF 臨床試験を遂行するために理解しておく必要なこと (手続き) が存在すると考え、研究医でそれらについての確認も行った。

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るが、今回、小児腎移植 MMF 臨床試験プロトコルの作成・確認されていく中で、インフォームド・コンセントを中心とした医学研究での倫理原則の流れを体系的にみていった。

臨床試験実施のルールとして、GCP の確認 (その理念も含めて) も行った。

今回の自主的な小児腎移植 MMF 臨床試験をその適応取得に関連するものととらえるのであれば、その試験は医師主導治験に近いものという位置付けにあると言えることから、医師主導治験の概要についても確認した。

安全性情報についても、まずは、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ことを確認した。さらに、有害事象 (Adverse Event (or Experience), AE)、副作用 (Adverse Drug Reaction, ADR) や予測できない副作用

(Unexpected Adverse Drug Reaction)などの用語の定義を確認し、特に臨床試験に関する医薬品の安全性の確保についても確認した。

これら、臨床試験を計画・実施する上で必要な情報・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いうことを確認した。

#### 6. 小児腎移植 MMF 臨床試験の進捗状況

小児腎移植 MMF 臨床試験プロトコルについては、同意説明文書を含め、2006年度（平成18年度）の本研究報告書に網羅されている。

実際には、登録は2007年（平成19年）1月から2009年（平成21年）1月の2年間、第1人目のエントリーは2007年（平成19年）2月に行われ、2008年（平成20年）1月末現在、23例がエントリーされている。

なお、目標患者数の設定根拠では、主要評価項目である腎移植後6ヶ月の拒絶反応発現割合を米国の先行研究を参考に、期待値20%、閾値35%とし、閾値以上でないことを片側5% ( $\alpha$ )、検出力80%で証明するには56例が、腎移植後1年の生着割合をそれぞれ、95%、80%、5%及び80%とすると60例が必要ということになるが、現在のわが国の治療成績を考慮すると、実際にはそれ以上の検出力が期待できることから、目標患者数設定は50例程となるとしていた<sup>6)</sup>。

#### 7. 医薬品適応外使用解決のための厚生労働省による施策概要

時系列で言うと、2004年（平成16年）1月に抗がん剤併用療法に関する検討会議、2005年（平成17年）1月に未承認薬使用問題検討会議がはじまり、これらを受けて、2005年度（平成17年度）小児薬物療法検討会議が開始され

たということになる。

抗がん剤併用療法検討会議は、薬事法で承認された抗がん剤であっても、がんの種類によっては効能が承認されていないため、事実上、併用療法に用いることができない状況があり、そのような問題を解決するために抗がん剤の併用療法の現状、複数の抗がん剤を併用したがん治療法に関する有効性・安全性、効能取得の承認申請を促進するための計画等について検討を行い、併用療法に必要な抗がん剤の効能取得を迅速に進めることが目的となっている<sup>7)</sup>。結果、61療法を検討対象として選定し、21療法（1療法は既承認、12療法は承認申請済み、8療法は承認申請準備中）については報告書作成が終了し、7療法は別途承認されたという成果をもって、2005年（平成17年）2月に終了された。なお、この中には小児領域の医薬品も複数含まれている。

未承認薬使用問題検討会議は、欧米諸国で承認されているが、国内では未承認の医薬品（以下「未承認薬」という。）について、欧米諸国での承認状況及び学会・患者要望を定期的に把握し、臨床上の必要性と使用の妥当性を科学的に検証するとともに、当該未承認薬について確実な治験実施につなげることにより、その使用機会の提供と安全確保を図ることが目的となっている。この場合の医療上特に必要性が高いと認められるものとは、適応疾病の重篤性と医療上の有用性とを総合的に評価して選定、(1) 適応疾病の重篤性、①生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）、②病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患等、(2) 医療上の有用性、①既存の治療法・予防法がない、②欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の治療法・予防法と比べて明らかに優れている、③欧米において標準的治療法に位置付けられている等とされている。実際、

未承認薬使用問題検討会議では、抗がん剤や代謝性疾患のための医薬品が対象として多くを占めることとなり、代謝性疾患のための医薬品のほとんどは小児領域での使用である。これまで検討されたのは38品目、そのうち10余りが小児領域のものであり、2品目が既に承認されている。

#### 8. 小児薬物療法検討会議

小児薬物療法検討会議は、「小児の疾病を治療するのに不可欠と考えられている医薬品であるにも関わらず、治験や製造販売後調査等によるデータの集積が少ない等の理由により、小児における標準的な用法・用量や安全性が明らかでないことや、小児医療に必要な適応が承認を受けていないことから、適切に小児に投与しにくい医薬品が存在することが指摘されている。小児医療におけるこれらの問題点を解決するため、本検討会議（小児薬物療法検討会議）では、小児薬物療法の有効性及び安全性に関する文献的エビデンス等の収集及び評価、国内における小児への医薬品の処方実態の把握等を行い、さらに、得られたエビデンスを医療従事者に情報提供することにより、適切な小児薬物療法が行われるよう環境整備を進めること」を目的としている<sup>7)</sup>。

ここでは日本小児科学会分科会毎に医薬品のプライオリティー・リストやカテゴリー分けされた後、検討会議で候補薬が選出される。先行する抗がん剤併用療法検討会議での経験も参考に、その薬物療法の小児領域での医療上の必要性（ここでは、必要と考えられるすべての効能・効果や用法・用量、剤形や優先度決定のカテゴリーの記載も必要とされる）、日本で必要とされる具体的処方等に関する概要、文献情報として欧米4カ国（米・英・独・仏）での承認状況、ランダム化比較試験・薬物動態試験等

の公表論文、Peer-review journalの総説・メタアナリシス等の報告状況、教科書等への標準的治療としての記載、学会や組織・機構の診療ガイドラインへの記載状況、国内での使用実態、有効性の総合評価、安全性の総合評価、用法・用量の妥当性、追加国内使用実態調査の必要性等を報告書に記載するとされたが、その報告書作成については、専門的に、各分科会薬事委員が担当することになった<sup>8)</sup>。検討会で個別品目毎議論されるが、エビデンスが十分であるとされれば薬事・食品衛生審議会の事前評価を経て承認申請の道筋へ、一定のエビデンスがあるとされれば添付文書での情報提供、またエビデンスが不十分であるとされれば検討を進めないことになっている。現時点では、アセトアミノフェンが薬事・食品衛生審議会の事前評価を受け、承認申請後承認されるに至っている<sup>9)</sup>。

抗がん剤併用療法検討会議（既に終了）と小児薬物療法検討会議はいずれも医薬品の適応外使用問題解決につながり、未承認薬使用問題検討会議は厳密な意味での適応外使用には当たらないが、疾患が重篤であり、医療上有用である場合には未承認薬であっても、それらを安全に使用できる場を提供することにつながっている。

以上考えてみると、小児腎移植 MMF は適応外使用であるため、未承認薬使用問題検討会議には該当しないが、小児薬物療法検討会議で検討される可能性はある。

#### 9. 適応外使用の取扱い通知第104号

従来より、適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについてが通知されている<sup>10)</sup>。

ここには、「薬事法による製造又は輸入の承認を受けている医薬品であって、当該医薬品が承認を受けている効能若しくは効果以外の効能若しくは効果を目的とした又は承認を受け



ている用法若しくは用量以外の用法若しくは用量を用いた医療における使用（以下「適応外使用」という。）が行われているものについては、最近の厚生労働科学研究においてその科学的根拠の評価が実施されているところである。これら適応外使用に係る医療用医薬品であって当該適応外使用に十分な科学的根拠のあるものについて、医療の中でより適切に使用されるためには、当該適応外使用に係る効能若しくは効果又は用法若しくは用量（以下「効能又は効果等」という。）について薬事法による製造又は輸入の承認を受けるべきであることなどから、貴管下関係業者に対し左記のとおり指導方御配慮願いたい。記 一．医療用医薬品について、承認された効能又は効果等以外の効能又は効果等による使用について関係学会等から要望がありその使用が医療上必要と認められ、健康政策局研究開発振興課より当該効能又は効果等の追加等について検討するよう要請があった場合には、臨床試験等の実施及びその試験成績等に基づく必要な効能又は効果等の承認事項一部変更承認申請を考慮すること。二．次に掲げる場合であって、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、当該資料により適応外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であると認められる場合には、それらを基に当該効能又は効果等の承認の可否の判断が可能であることがあるので、事前に医薬安全局審査管理課に相談されたいこと。（一）外国（本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国（例えば、米国）をいう。以下同じ。）において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合、（二）外国において、既に当該効能効果等により承認され、医療における

相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合、（三）公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合」とある。

小児腎移植 MMF は、本臨床試験が質の高い、即ち倫理性、科学性及び信頼性をできるだけ保ち得る設定に努めていること、また、米国をはじめとした海外小児でも適応取得があること等をはじめとして、関係学会からの要望、使用実態の把握や文献検索等整理を行った後、この適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて則り、十分に承認申請が可能と言えよう。

戦略としては、個人的には、小児薬物療法検討会議を通じて承認申請された品目に対して明らかなインセンティブがない状態であるならば、これで行くよりは、適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについての通知で行く方が、検討会議を経る分ステップが少なくなり、よいように思われる。いずれにしても、現時点では臨床試験への登録も良好と言えるようであるが、登録期間終了が2009年（平成21年）1月の予定で、2010年（平成22年）1月に臨床試験を終了する予定であることから、その時期等も睨み、準備を進めつつ、承認申請すべき製薬企業が決めていくことになろう。

#### D. 考察

日本の小児腎移植ではその必要性から MMF が適応外使用されている。MMF を必要とするこどもたちに最良の薬物療法を安全に提供するために、現在、その適応取得を目指した、質の高い臨床試験を実施中である。今後、その結果を分析、評価する必要がある。

本研究プロトコルは当初（一昨年度より少し

前) から、小児腎臓専門医、小児領域での臨床試験立案等の複数経験ある医師、臨床薬理学専門家、医学生物統計やデータマネージメントの専門家を含めて検討されてきた。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、昨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、それらを理解し、意識を共有することに努めた。

小児腎移植 MMF での有効性・安全性を確認するための臨床試験が実施されている今、本年度考慮すべきは小児腎移植 MMF での適応取得についてである。

厚生労働省ではここ数年間に、医薬品の適応外使用解決に結びつく施策、即ち、抗がん剤併用療法検討会議、未承認薬使用問題検討会議や小児薬物療法検討会議などが立ち上げられていることから、これらも踏まえた上で検討した。

結果、承認申請については、適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについての通知に則り、関係学会からの要望、使用実態の把握や文献検索等資料整理をした後に、承認申請すべき製薬企業が、臨床試験終了時期(2010年(平成22年)1月)も鑑み臨床試験結果をまとめ、決定していくことになると考えている。

#### E. 結論

小児腎移植 MMF での有効性・安全性を確認するための、入念な臨床試験プロトコル検討の後、質を保ったその実施に漕ぎ着けた。

さらに、承認申請については、適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについての通知に則り、関係学会からの要望、使用実態の把握や文献検索等整理した後、承認申請すべき製薬企

業が、臨床試験終了時期(2010年(平成22年)1月)も鑑み臨床試験結果をまとめ、決定していくことになると考えている。

#### 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) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の web site による申請資料概要：  
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g030105/index.html>
- 2) FDA の web site による Medical Review：  
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/50-722S005\\_CellCept\\_medr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/50-722S005_CellCept_medr.pdf)
- 3) 免疫抑制剤セルセプト®カプセル 250 添付文書  
[http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/450045\\_3999017M1026\\_2\\_10.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/450045_3999017M1026_2_10.pdf)
- 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の web site による審査報告書：  
[http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g030105/45004500\\_2100AMY00240\\_Q100\\_2.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g030105/45004500_2100AMY00240_Q100_2.pdf)
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の web site による当時の調査報告書：  
<http://www.jpec.or.jp/contents/c01/link.html>
- 6) 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」

平成 18 年度報告書 S-33 (32/52) (主任研究者：飯島一誠)

- 7) 厚生労働省関係審議会議事録等その他 (検討会、研究会等)

<http://www-bm.mhlw.go.jp/shingi/other.html#isei>

- 8) 土田 尚：日本小児臨床薬理学会が目指すもの. 日児誌 2007 ; 111 (7) : 959-966.  
9) 薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた

アセトアミノフェンの小児薬物療法に関する承認申請について:薬食審査発第 0328002 号、平成 19 年 3 月 28 日付.

- 10) 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて：研第 4 号・医薬審第 104 号、平成 11 年 2 月 1 日付.

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-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)

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

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**

ミコフェノール酸モフェチル (Mycophenolate Mofetil, MMF) の使用により、CsA や FK、ステロイドの投与量を減少させることが可能となったが、長期小児腎移植患者における MMF の投与量をどのように決定すべきかは明らかではなく、副作用が出ない投与量で維持するというのが現状である。本研究では、MMF 投与量と、拒絶反応、感染症、生着との関係について検討し、長期小児腎移植患者における MMF の至適投与量について考察した。

**A. 研究目的**

長期小児腎移植患者における MMF の投与量はいまだ決められた量はなく、副作用が出ない投与量で維持するというのが現状である。移植後長期ではシクロスポリン (CsA) やタクロリムス (FK) は慢性腎毒性を回避するため、血中濃度は低値で維持し、ステロイドは小児の成長のため、中止するか少なくとも隔日療法にすべきである。そこで拒絶反応を起こさないためには MMF の投与量が重要な因子になると思われる。本研究では、MMF 投与量と、拒絶反応、感染症、生着との関係について検討し、長期小児腎移植患者における MMF の至適投与量について考察した。

**B. 研究方法**

2001 年 9 月から 2006 年 2 月の期間 (経過観察期間 2 年 1 ヶ月～6 年 6 ヶ月; 52±16 ヶ月)、

当院で腎移植を受けた 22 例を対象にした (図 1)。すべて生体腎移植であり、ドナーは母親 15 例、父親 6 例、祖母 1 例であった。LD384 の 1 例は 2 次移植であったが、残りの 21 例はすべて 1 次移植であった。レシピエントの年齢は 1 歳～17 歳 (7.7±4.6 歳)、女兒 14 例、男児 8 例であった。血液型不適合の組み合わせは 4 例で A から O が 1 例、B から O が 1 例、AB から A が 2 例であった。免疫抑制療法は CsA 投与 14 例、FK 投与 8 例で 1 例以外すべてバジリキシマブを投与した (図 2、図 3)。CsA および FK の投与量は移植後 1 年で血中トラフ値 CsA50~100ng/ml、FK5~10ng/ml を目標に投与量を調節し、1 年以降は血中トラフ値 CsA50ng/ml、FK5ng/ml を目標に投与量を調節した。MMF 投与量は移植直後 600~800mg/体表面積としたが、白血球減少や感染症により適宜減量した。MMF 投与量は移植後年次別経過により体重あたり

の投与量として計算し、拒絶反応、感染症、生着との関係について検討した。

### C. 研究結果

#### 1) MMF1日投与量/体重

MMF1日投与量/体重は移植時  $31.4 \pm 6.0$  mg/kg/日、1年目  $18.2 \pm 8.8$  mg/kg/日、2年目  $16.2 \pm 6.7$  mg/kg/日、3年目  $12.9 \pm 5.8$  mg/kg/日、4年目  $16.5 \pm 7.4$  mg/kg/日、5年目  $17.7 \pm 6.9$  mg/kg/日であり、2年目、3年目では投与量が減少する傾向が認められたが、4年目、5年目では投与量が増加する傾向にあった。

#### 2) 投与中止例

MMFの投与を中止したのは5例(LD278、LD307、LD317、LD373、LD387)であった。嘔気、嘔吐、腹痛にてLD317は術後1日目でミゾリピンに変更された。難治性の下痢によりLD387はミゾリピンに術後7日目に変更された。LD317およびLD387の1日投与量/体重はそれぞれ  $27.8$  mg/kg/日、 $37.5$  mg/kg/日であり、LD387は平均+SD以上の投与量で過量であった可能性はあるが、LD317は平均以下の投与量で副作用との関係は不明であった。しかしLD317は移植後3年目のプロトコール腎生検でボーダーラインの拒絶反応が認められミゾリピン 100mgからMMF500mgに戻された。しかし消化器症状は出現せず現在もMMF500mg投与されている。LD278は白血球減少、貧血および下痢にて移植10ヶ月後にアザチオプリン 50mgに変更された。初期投与量が  $44.4$  mg/kg/日であり、過量であった可能性があった。LD307は初期投与量が  $28.6$  mg/kg/日と平均以下であったがサイトメガロウイルス(CMV)抗体陰性であったため、移植後CMV感染症を繰り返した。そのため移植後7ヶ月目にミゾリピンに変更した。LD373は移植2年後に腎生検で証明されたBKV腎症を起こしたため、MMFを中止した。LD373の

初期投与量は  $33.6$  mg/kg/日、1年目では  $28.6$  mg/kg/日で特に1年目の投与量は平均+SD以上であった。

#### 3) EBウイルス(EBV)感染

EBVのEBNA抗体が陰性であった7例(LD302、LD304、LD317、LD350、LD363、LD387、LD390)で移植後EBVがPCR法により検出された。現在まで移植後リンパ増殖症(PTLD)になった症例はなかったが変動はあるものの103コピー/ $\mu$ gDNA以上になった症例もあったが、MMF投与量との関連は認められなかった。

#### 4) ステロイド中止および隔日療法

ステロイドを中止できた症例はLD292、LD302、LD303、LD321、LD390の5例であり、中止後のMMF投与量はそれぞれ  $19.2$  mg/kg/日、 $14.4$  mg/kg/日、 $28.8$  mg/kg/日、 $21.1$  mg/kg/日、 $31.3$  mg/kg/日； $23.0 \pm 7.0$  mg/kg/日であり、MMFの投与量は比較的高値に保たれていた。ステロイド隔日療法でMMFを投与しているのは7例で隔日療法中のMMF投与量はそれぞれ  $18.8$  mg/kg/日、 $15.8$  mg/kg/日、 $19.2$  mg/kg/日、 $10.6$  mg/kg/日、 $8.3$  mg/kg/日、 $22.7$  mg/kg/日、 $23.4$  mg/kg/日； $17.0 \pm 5.8$  mg/kg/日で有意差はないが中止した症例より低値である傾向があった。

#### 5) 移植成績

22例全例、現在まで生存、生着中であり、生存率および生着率は100%である。移植後3年目のプロトコール生検で拒絶反応が認められた症例はなく、血清Crは正常範囲内で蛋白尿が出現している症例もない。

### D. 考察

小児腎移植におけるMMF投与の意義は長期においてステロイドを中止または隔日療法で最小量に維持し、拒絶反応を起こさず腎機能を良好に保つことである。ステロイドを少量で維持しなければ、成長が阻害され、適正な最終身

長に達せず、ハンディキャップが生涯残るためである。CsA や FK は長期に高投与量を維持すると小動脈の内膜にヒアリンの沈着や糸球体硬化を起こす慢性腎毒性により慢性移植腎症に移行する可能性がある。そのためこれも長期では少量で維持するしかない。MMF は副作用として嘔吐、腹痛、下痢などの消化器症状や白血球減少や貧血などがあるが、腎毒性はない。そのため MMF を小児腎移植患者に適正量投与することにより、成長を促進し、腎機能を良好に保つことが可能であると考えられる。

MMF の副作用による中止は、移植後早期の消化器症状（嘔吐、腹痛、下痢）による 2 例であったが、そのうちの 1 例は 3 年後 MMF が再投与されても特に副作用は出現しなかった。移植後早期は腸管の浮腫による腹部の膨満や麻酔による腸管運動の麻痺により、腹痛が出現することがあり、また腸管の浮腫から回復期に下痢を生じることも多く、MMF の副作用と混同することもある。また MMF に副作用として白血球減少、貧血があるが、われわれが経験した 1 症例は初期投与量が 44.4mg/kg/日と高用量で維持したために白血球減少、貧血が起こったと考えられる。

MMF 長期投与における問題点は CMV、BKV、EBV の感染症である。特に小児では CMV や EBV の抗体がない場合に初発感染として難治性の感染症が生じる。CMV 感染症は ganciclovir により治療可能であるが、EBV 感染により起こされ PTLD まで発展すると致死的になることもある。EBV による感染が生じた場合にはまず MMF を減量するか、中止する。PCR 法によりウイルス量を測定し、 $10^3$  コピー/ $\mu$ gDNA 以上であれば PTLD に発展する危険があるため、さらに CsA や FK を減量する。この時点でステロイドを中止している場合はステロイドを再開する必要がある。われわれの症例では 22 例中 7

例に EBV が PCR 法により証明され、PTLD に発展している症例はないが、EBNA 抗体ができず、治療に苦慮している。MMF は抗体産生を強力に抑制するため、拒絶反応に注意しながら減量、中止を検討する。EBV に感染した 7 症例の MMF 投与量は特に過量のものではなく、EBV 感染と MMF 投与量とは関連なかった。EBNA 抗体がない腎移植患者では MMF 投与量と関連なく EBV 感染が生じる危険があると考えられた。

ステロイドを中止できた 5 症例の MMF 投与量は比較的高用量で投与されていた。CsA や FK が血中濃度モニタリングにより維持量として一定になり、ステロイドを中止した場合は MMF により免疫抑制をかけ、拒絶反応を予防しなければならない。そのためステロイドを投与している症例よりも、ステロイド中止例は MMF を比較的高用量で維持することが望ましい。

われわれが経験した 22 例はすべて生存、生着しており移植成績としては良好であった。しかしそのうち 2 例が MMF の副作用と思われる消化器症状により中止を余儀なくされ、また 1 例は白血球減少、貧血により中止されていた。3 例中 2 例は MMF 投与量が過量と考えられたが、1 例は過量とは考えられず、MMF 血中濃度のモニタリングが必要であったと思われる。また CMV、EBV、BKV によるウイルス感染症と MMF の投与量は相関があるとは考えられず、各ウイルスに対する抗体がない場合は MMF の投与が通常量でも感染を起こすと考えられ、この場合も至適投与量を決定するにも MMF 血中濃度のモニタリングが必要と思われる。ウイルスに対する抗体がない移植患者ではウイルス感染症から回復する時点で IgG 抗体が出現するが、MMF は抗体産生を抑制するため、MMF を投与すると一度できた抗体が消失し、再感染、

ウイルスの再活性化が起こることもあり、注意が必要である。

## E. 結論

いくつかの課題はあるものの、MMF を含む免疫抑制療法は小児腎移植にとって有効なものであり、特に成長を促進させるためにステロイド中止にする場合の役割は大きいと考える。本研究班による薬物動態試験を含む MMF 臨床試験を実施することによって、わが国の小児腎移植における MMF の至適用量が明らかにされることを望む。

## F. 健康危険情報

該当する情報はない。

## G. 研究発表

論文発表

1. 相川厚 : 血液型不適合腎移植 Accommodation と臨床成績. 東邦医学会雑誌 54 : 323-330、2007
2. 相川厚:【移植と人工臓器の哲学 医療従事者へのメッセージ】 宇和島病腎移植の問題点 厚生労働省調査班の結果について. 成人病と生活習慣病 37 : 1355-1361、2007
3. 高須二郎, 河村毅, 森義明, 實重学, 新津靖雄, 板橋淑裕, 二瓶大, 小原武博, 長谷川昭, 相川厚 : 高用量ミゾリビン、シクロスポリン、バシリキシマブ、ステロイドの併用療法で初期免疫抑制を行った生体腎移植の 2 例. 今日の移植 20 : 651-653、2007
4. 板橋淑裕, 河村毅, 森義明, 稲坂淳, 高須二郎, 水入苑生, 長谷川昭, 小原武博, 相川厚 : 腎移植のトピックス 生体腎移植 BK、EB ウイルス. 泌尿器外科 20 臨増 : 577-583、2007
5. 河村毅, 本山治, 小原武博, 長谷川昭, 相川厚 :【末期腎不全の治療選択】 小児腎移植.

腎と透析 62 : 1069-1071、2007

6. 桂川修一, 奥平祐子, 相川厚, 坪井康次, 水野雅文 :【コンサルテーション・リエゾン精神医療の実践】 移植医療とコンサルテーション・リエゾン精神医療 生体腎移植を中心に. 臨床精神医学 36 : 755-760、2007

7. 相川厚 : 移植 免疫抑制療法の TDM タクロリムスとミコフェノール酸モフェチルについて(解説) . Annual Review 腎臓 2007 : 189-196、2007

8. 相川厚 : 腎移植. 血液浄化療法ハンドブック (透析療法合同専門委員会 企画・編集)、p.343-351、共同医書出版社、東京、2007

9. 相川厚 : 1. 腎移植と肝炎ウイルス、第 10 章「腎不全・腎移植」腎移植と感染症、2007 年卒後・生涯教育テキスト 12 巻 1 号、奥山明彦編、p.197-200、杏林舎、東京、2007

10. 相川厚 : 免疫抑制薬の使い方. V. 腎移植、腎疾患・透析最新の治療、飯野靖彦、榎野博史、秋澤忠男編、p.2008-2010、南江堂、東京、2008

学会発表

1. 相川厚 : 腎移植と肝炎ウイルス、第 10 章「腎不全・腎移植」腎移植と感染症、2007 年卒後・生涯教育、第 95 回日本泌尿器科学会総会、神戸、2007、4
2. 相川厚 : 献腎移植の現状と免疫抑制療法. 第 12 回臓器移植勉強会、静岡、2007、6
3. 相川厚 : 小児腎移植の術式と免疫抑制療法. 第 16 回福島移植フォーラム、福島、2007、7
4. Aikawa A, Motoyama O, Hasegawa A, Hattori M, Shishido S, Tsuzaki K, Kinukawa T, Takeda M, Fujisawa M, Saito K, Takahashi K, Yanagihara T : Excellent outcomes of the new steroid minimize regimen including basiliximab,

MMF and cyclosporine. 4th Congress of the international pediatric transplant society. Cancun, Mexico, 2007, 3

5. Kawamura T, Aikawa A, Mori Y, Inasaka J, Takasu J, Nihei H, Arai K, Muramatsu, M, Sugiyama K, Sakai K, Mizuiri S, Motoyama O, Ohara T, Hasegawa A: Basiliximab could not reduce the incidence of sub-clinical rejection within 1 year after pediatric living related renal transplantation using cyclosporine, mycophenolate mofetile and low dosage of steroid. 4th Congress of the international pediatric transplant society. Cancun, Mexico, 2007, 3

6. Aikawa A, Kawamura T, Motoyama O, Mori Y, Inasaka J, Itabashi Y, Takasu J, Arai K, Muramatsu M, Sugiyama K, Hasegawa A: Avoidance of recurrent focal segmental glomerular sclerosis in pediatric kidney transplantation. American Transplant Congress, San Francisco, 2007, 5

7. 相川厚：低体重小児腎移植の術式と周術期管理. シンポジウム 20 臓器移植、第 32 回日本外科系連合学会、東京、2007、6

#### 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。



小児腎移植症例番号	移植年齢	性別	疾患	血型	移植	D-抗原	D-抗原	移植後経過	移植後生存率 (%)
L0076	17	F	急性白血病	O	全	47	B	CA, MMF, MP (1回)	1.3
L0078	5	F	先天性免疫不全症	O	全	29	O	CA, MMF, MP, B1M (1回)	0.29
L0091	9	M	PSG	O	全	32	B	CA, MMF, MP, B1M (1回)	0.62
L0092	19	F	先天性免疫不全症	AB	全	47	AB	CA, MMF, MP, B1M (1回)	0.62
L0093	6	F	急性白血病	O	全	43	O	CA, MMF, MP, B1M (1回)	0.49
L0094	4	M	急性白血病	A	全	36	A	CA, MMF, MP, B1M (1回)	0.32
L0097	18	F	先天性免疫不全症	O	全	43	A	PE, MMF, MP, B1M (1回)	0.38
L0099	11	F	PSG	A	全	49	AB	CA, MMF, MP, B1M (1回)	0.54
L010	7	M	急性白血病	A	全	39	A	PE, MMF, MP, B1M (1回)	0.64
L021	3	F	急性白血病	B	全	38	B	PE, MMF, MP, B1M (1回)	0.44
L023	2	M	先天性免疫不全症	B	全	25	B	PE, MMF, MP, B1M (1回)	0.24
L033	12	F	PSG	A	全	41	A	CA, MMF, MP, B1M (1回)	0.68
L040	13	M	PSG	A	全	42	A	PE, MMF, MP, B1M (1回)	0.76
L090	4	M	急性白血病+PSG	A	全	37	A	PE, MMF, MP, B1M (1回)	0.19
L093	11	F	PSG	A	全	49	O	CA, MMF, MP, B1M (1回)	0.9
L070	9	F	PSG	B	全	34	B	CA, MMF, MP, B1M (1回)	0.6
L073	4	F	Wilms tumor	A	全	43	O	PE, MMF, MP, B1M (1回)	0.6
L076	2	M	leuko-ery+PSG	A	全	39	A	CA, MMF, MP, B1M (1回)	0.6
L084	13	F	leuko-ery	A	全	42	AB	PE, MMF, MP, B1M (1回)	0.9
L087	1	M	leuko-ery	AB	全	32	B	PE, MMF, MP, B1M (1回)	0.3
L090	2	M	leuko-ery	A	寛容	32	A	CA, MMF, MP, B1M (1回)	0.6
L094	9	F	PSG+leuko	AB	全	38	A	CA, MMF, MP, B1M (1回)	0.6

図1 小児腎移植でMMFを投与した症例

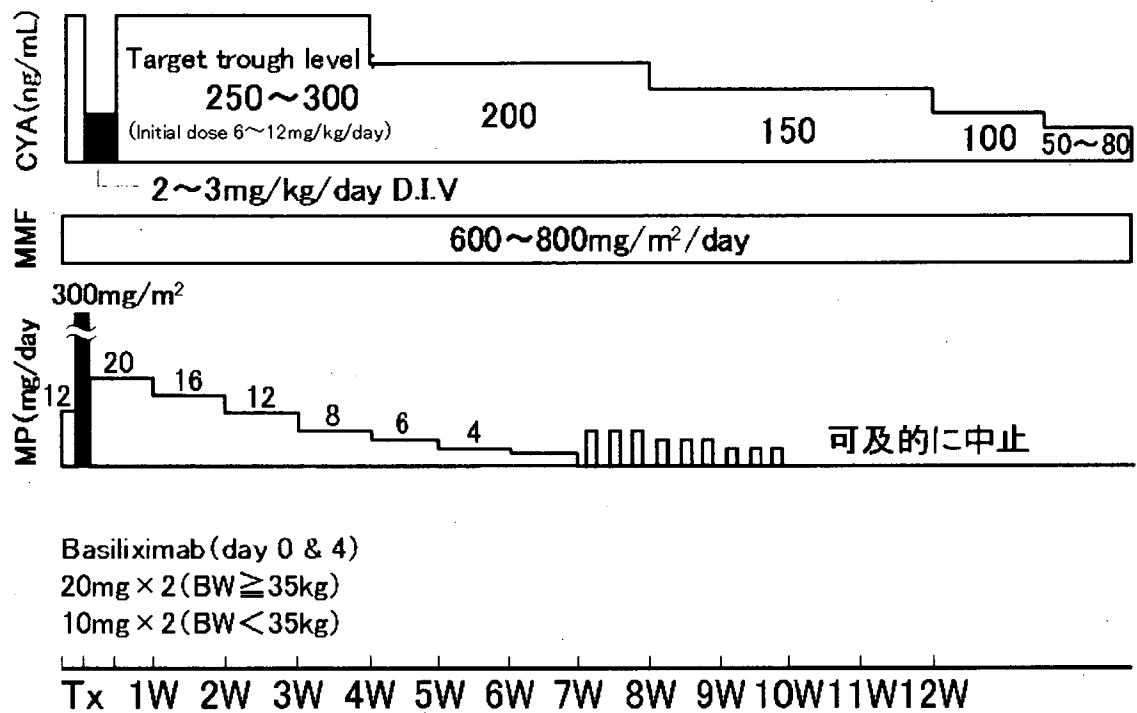
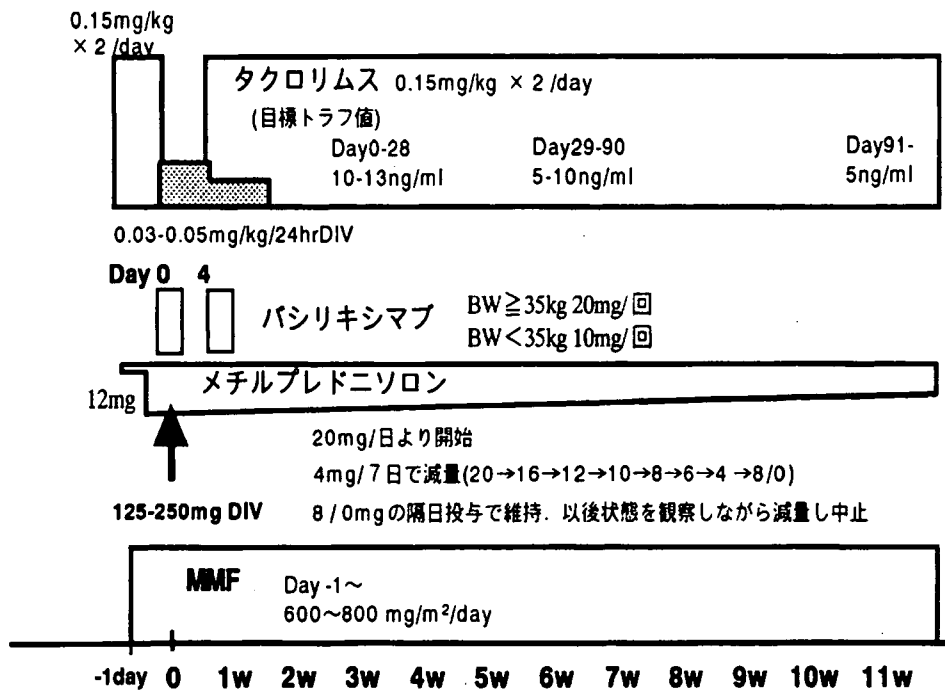


図2 小児腎移植、シクロスポリンを用いた免疫抑制療法



免疫抑制プロトコール (小児) 浜岡プロトコール2003  
(Tacrolimus, Basiliximab)

図3 小児腎移植 タクロリムスを用いた免疫抑制療法

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物