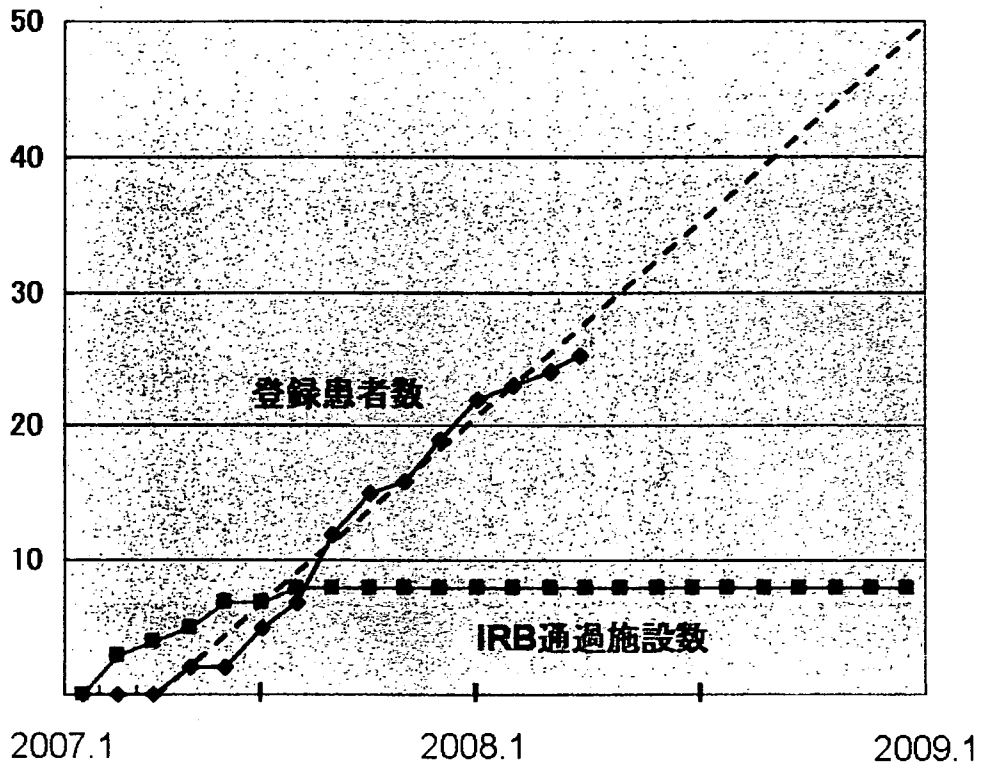


図. IRB通過施設数及び登録患者数



## II. 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 [iijima-k@ncchd.go.jp](mailto:iijima-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 |

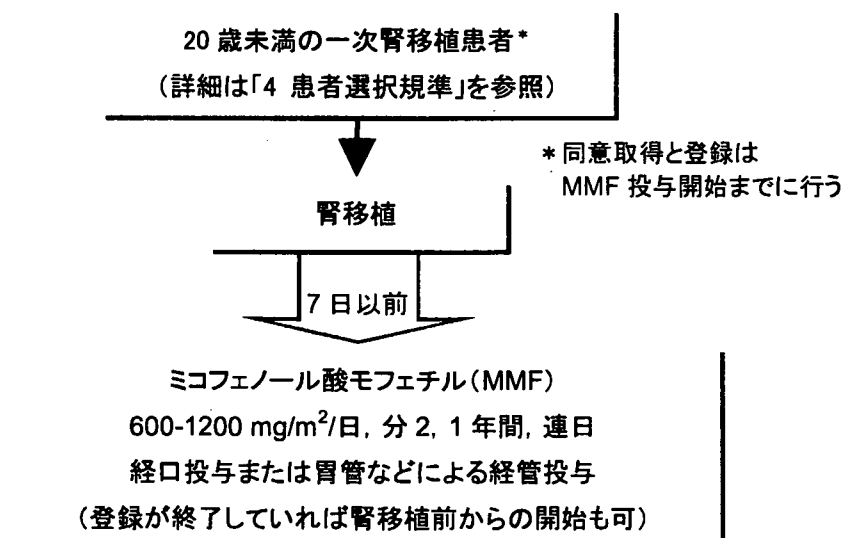
## 0 概要

### 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/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

#### 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<sup>(1)</sup>。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<sup>(2)</sup>。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<sup>(3)(4)</sup>。

### 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<sup>(5)</sup>。さらに1990年以降はタクロリムス<sup>(6)</sup>，ミコフェノール酸モフェチル（MMF）<sup>(7)(8)</sup>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<sup>(9)</sup>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<sup>(10)</sup>。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<sup>(11)(12)</sup>。



## 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<sup>(13)</sup>とアザチオプリン対照比較試験<sup>(14)(15)</sup>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<sup>(16)</sup>。

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/m<sup>2</sup>、1日2回の小児用法、用量が使用されている<sup>(17)(18)</sup>。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/m<sup>2</sup>、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）AUC<sub>0-12</sub>値は、小児のMMF 600 mg/m<sup>2</sup>、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 AUC<sub>0-12</sub>とMPA最高血中濃度（C<sub>max</sub>）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<sup>(16)</sup>。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/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/日からの開始を提言する報告もある<sup>(19)</sup>。

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/m<sup>2</sup>/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<sup>(18)</sup>。

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/m<sup>2</sup>/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<sup>®</sup>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療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、プレディニン）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则认为。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/ $\mu$ 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相当と判断した患者

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

## 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) メチルプレドニゾン（メドロール®）

通常、メチルプレドニゾンとして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) プレドニゾン（水溶性プレドニン®）

通常、プレドニゾンとして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®)<br>メチルプレドニゾロン (メドロール®)<br>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®)<br>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®)<br>ムロモナブ CD3 (オルソクローン OKT®3)<br>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>）

コレステラミン製剤               コレステラミン（クエストラン<sup>®</sup>）  
  コレステド（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。