小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの 多施設共同オープンラベル臨床試験 —有効性・安全性、薬物動態の評価—

飯島 一誠^{*1}・佐古まゆみ^{*2}・木村 利美^{*3}・服部 元史^{*4}・亀井 宏一^{*5}
野津 寛大^{*6}・宍戸清一郎^{*7}・相川 厚^{*8}・森田 研^{*9}・後藤 芳充^{*10}
和田 尚弘^{*11}・大塚 泰史^{*12}・長田 道夫^{*13}・斉藤 真梨^{*2}・本田 雅敬^{*14}
土田 尚^{*15}・中村 秀文^{*2}

(受付日：平成23年2月7日 採用日：平成23年2月17日)

要 旨

国内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、薬物動態を評価するため、多施設共同オープンラベル臨床試験を行った。

Key words：小児腎移植

ミコフェノール酸モフェチル
拒絶反応
生着
薬物動態

^{*1}神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども
発育学部門

(〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2)

^{*2}国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室

^{*3}東京女子医科大学病院薬剤部

^{*4}東京女子医科大学腎臓病総合医療センター腎臓小児科

^{*5}国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科

^{*6}神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

^{*7}東邦大学医療センター大森病院小児腎臓学講座

^{*8}東邦大学医療センター大森病院腎臓学教室

^{*9}北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学講座

^{*10}名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター小児科

^{*11}静岡県立こども病院腎臓内科

^{*12}佐賀大学医学部小児科

^{*13}筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻
腎・血管病理学

^{*14}東京都立小児総合医療センター腎臓内科

^{*15}国立成育医療研究センター総合診療部

The study on the efficacy, safety and pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation

Kazumoto Iijima^{*1}, Mayumi Sako^{*2}, Toshimi Kimura^{*3},
Motoshi Hattori^{*4}, Koichi Kamei^{*5}, Kandai Nozu^{*6},
Seichiro Shishido^{*7}, Atsushi Aikawa^{*8}, Ken Morita^{*9},
Yoshimitsu Gotoh^{*10}, Naohiro Wada^{*11}, Yasufumi Ohtsuka^{*12},
Michio Nagata^{*13}, Mari Saito^{*2}, Masataka Honda^{*14},
Nao Tsuchida^{*15}, Hidehumi Nakamura^{*2}

^{*1}Division of Child Health and Development, Department of

Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

^{*2}Division of Clinical Trial, Clinical Research Center, National
Center for Child Health and Development

^{*3}Department of Pharmacy, Tokyo Women's Medical Univer-
sity Hospital

^{*4}Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medi-
cal University

^{*5}Department of Nephrology and Rheumatology, National Cen-
ter for Child Health and Development

^{*6}Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School
of Medicine

^{*7}Department of Pediatric Nephrology, Toho University, Omori
Medical Center

^{*8}Department of Nephrology, Toho University, Faculty of
Medicine

^{*9}Department of Renal and Genitourinary surgery, Graduate
School of Medicine, Hokkaido University

^{*10}Department of Pediatrics, Kidney Center, Nagoya Daini Red
Cross Hospital

^{*11}Division of Pediatric Nephrology, Shizuoka Children's Hospi-
tal

^{*12}Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Saga Univer-
sity

^{*13}Renal and Vascular Pathology, Graduate School of Compre-
hensive Human Sciences University of Tsukuba

^{*14}Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Metropolitan
Children's Medical Center

^{*15}Department of General Pediatrics and Interdisciplinary
Medicine, National Center for Child Health and Development

表1 参加施設

施設名	診療科	研究責任医師
国立成育医療研究センター	腎臓・リウマチ・膠原病科	亀井宏一
東京女子医科大学腎臓病総合医療センター	腎臓小児科	服部元史
北海道大学医学部附属病院	泌尿器科	森田 研
名古屋第二赤十字病院	小児科	後藤芳充
静岡県立こども病院	腎臓内科	和田尚弘
東京都立清瀬小児病院 (現 都立小児総合医療センター)	泌尿器科	宍戸清一郎
東邦大学医療センター大森病院	腎センター	相川 厚
神戸大学医学部附属病院	小児科	野津寛大

小児腎移植患者25例に、多剤免疫抑制薬併用下にMMF (600~1,200mg/m²/日 分2経口投与)を1年間投与し、経過観察した。評価項目は、腎移植後6か月の拒絶反応発現割合、腎移植後1年の生着割合および生存割合、有害事象発現頻度とした。AUC₀₋₁₂, Cmax, Tmaxなどの薬物動態パラメータを算出した。

腎移植後6か月の拒絶反応発現割合は24%、腎移植後1年の生着割合は100%であった。有害事象発現頻度は68%であった。MMF投与後3か月時平均AUC₀₋₁₂は、48.7±27.6μg・hr/mLであった。推定AUC₀₋₁₂の経時的推移は、米國小児腎移植患者と同様であった。

本試験には試験デザインと登録症例数が少ないという制限があるものの、国内小児腎移植患者における、MMFの拒絶反応抑制効果と安全性が示唆された。また国内小児腎移植患者は、国内成人患者、米國小児患者と同様の薬物動態を示すことが認められた。

序 言

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は、ミコフェノール酸 (MPA) のプロドラッグである。MPAは、GTPのde novo合成において、イノシンーリン酸脱水素酵素を特異的に抑制することでGTP産生を阻害し、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。

欧米では、小児腎移植患者におけるMMFの拒絶反応抑制効果は、アザチオプリン、ステロイド薬、カルシニューリン阻害薬併用治療またはステロイド薬、カルシニューリン阻害薬併用治療と比較した先行研究により報告されてきた^{1)~6)}。欧米では、MMFは腎、心臓、肝臓移植後の拒絶反応抑制薬として成人と小児両方で承認されている。MMFは、長期使用により重篤な副作用を伴うステロイド薬やカルシニューリン阻害薬の減量を試み

る上でも、重要な免疫抑制薬となっている⁷⁾⁸⁾。

わが国では、MMFは成人の腎移植後の難治性拒絶反応、腎移植における拒絶反応抑制として承認されているだけである。小児腎移植患者には、国内エビデンスがないまま広く適応外使用されている状況である。そこでわれわれは、国内小児腎移植患者における、MMFの拒絶反応抑制薬としての有効性・安全性、薬物動態を評価することを目的に、単群の多施設共同オープンラベル臨床試験を行った。

対象・方法

1. 試験デザイン

本試験は、単群の多施設共同オープンラベル臨床試験である。

2. 試験実施施設と試験体制

本試験は、国内の主要な小児腎移植実施施設(表1)が参加して、平成17年度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レート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」により行われた。試験の計画・実施に際し、10名のプロトコル委員、1名の病理判定委員、2名の効果安全性評価委員を組織し、本試験で得られた成績に対し、試験計画書に基づく適正な評価を行った。データはデータセンターで管理され、定期的中央モニタリングが行われた。

3. 対象

対象は、登録時年齢が20歳未満の一次腎移植(生体腎または献腎移植)患者とした。MMFと同じ作用機序の免疫抑制薬(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は対象から除外した。さらに、MMF投与により病状を悪化させる可能性がある患者(以下の①~⑨のいずれかに該当する患者)と急性拒絶反応を起こす可能性が高い患者(以下の⑩~⑪に該当する患者)も対象から除外した。

- ①MMF投与開始前1か月以内に生ワクチン(併用禁止薬)を接種した患者
- ②活動性の消化性潰瘍を有する患者
- ③肝機能障害(GOTまたはGPT基準値上限×2.5)を

表2 Banff 分類 (1997) の基準概要

I. 拒絶反応の Banff 分類

- (1) 正常 normal
- (2) 超急性拒絶反応 hyperacute rejection
- (3) 境界領域変化 borderline changes (very mild acute rejection)
動脈内膜炎は存在せず、限局した軽度の尿細管炎 (t1) のみを認めるもので、急性拒絶反応が疑わしい状態である。
- (4) 急性拒絶反応 acute rejection
 - Ia : 切片の25%以上を占める間質への細胞浸潤と、中等度の尿細管炎を伴う (t2)。
 - Ib : 切片の25%以上を占める間質への細胞浸潤と、高度の尿細管炎を伴う (t3)。
 - IIa : 間質の細胞浸潤と軽度から中等度の動脈内膜炎 (v1) を伴う。
 - IIb : 血管腔の25%以上に及ぶ中等度から高度の動脈内膜炎 (v2) を伴う。
 - III : 全層性の動脈炎か、中膜平滑筋細胞の壊死やフィブリノイド変性を伴う (v3)。
- (5) chronic allograft nephropathy*
 - I (mild) : 軽度な虚血性変化か、移植後糸球体症を伴う。軽度の間質線維化と尿細管萎縮。
 - II (moderate) : 中等度の虚血性変化か、移植後糸球体症を伴う。中等度の間質線維化と尿細管萎縮。
 - III (sever) : 高度な虚血性変化か、移植後糸球体症を伴う。高度な間質線維化と尿細管萎縮・消失。

*糸球体における chronic transplant glomerulopathy の存在と、動脈において新たに出現した内膜の線維性肥厚と、慢性拒絶反応の存在を示唆するものである。

有する患者

- ④白血球減少症 (白血球数 $\leq 3,000/\text{mm}^3$) の患者
- ⑤活動性のある感染症を有する患者
- ⑥悪性腫瘍を有する患者
- ⑦出血性素因のある患者
- ⑧治療に抵抗する下痢を有する患者
- ⑨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
- ⑩ABO 血液型不適合腎移植をうける患者
- ⑪抗ドナー抗体陽性患者

なお、登録後に腎移植を中止した患者、腎移植後7日以内に MMF 投与を開始できなかった患者、MMF 投与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た。

4. 倫理

本試験の内容と試験実施の可否などについて、全参加施設の倫理審査委員会により審査され承認された。本試験は、各参加施設において倫理審査委員会承認後に行われた。

本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従って行われた。試験開始前に、各参加施設の倫理審査委員会承認の得られた説明同意文書を用いて、両親または法的保護者に十分に説明し、本試験への参加について文書

による同意を得た。

5. 投与方法

MMF の投与方法: MMF600~1,200mg/m²/日 (最高2,000mg/日) 分2連日投与。登録後かつ腎移植後7日以前に開始し、1年間投与した。Grade 2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 を減量または休薬することとした。

併用可能な免疫抑制薬は、ステロイド薬 (メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン)、カルシニューリン阻害薬 (シクロスポリン、タクロリムス)、抗 IL-2 受容体抗体 (バシリキシマブ) とし、投与方法は添付文書に準じた各施設レジメンに従うこととした。

6. 観察・検査項目

背景情報、MMF の投与状況、併用免疫抑制薬の投与状況、身長、体重、血圧、血液検査、尿検査などを1年間の試験期間中に定期的に行った。

腎生検は、腎移植後3~6か月 (±2週間) と腎移植後12か月時 (±4週間)、および MMF 投与開始後に拒絶反応が疑われた場合に行った。

MPA 濃度は、MMF 投与開始後3か月 (±2週間) に 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、MMF 投与開始後7~14日に MMF 投与前、投与後2時間、投与後6時間の3時点、MMF 投与開始後9か月 (±2週間) に MMF 投与前、投与後2時間の2時点で測定した。

7. 有効性の評価項目

有効性の評価項目は、主要評価項目を腎移植後6か月の拒絶反応発現割合 (各施設の病理判定)、副次評価項目を腎移植後1年の生着割合、腎移植後1年の生存割合とした。腎生検により病理判定で Banff 分類 (表2) による境界領域変化 (borderline change) か、それ以上の拒絶反応と判定されたものを拒絶反応と診断した。

8. 安全性の評価項目

MMF 投与開始後1年間に発現した Grade 2 以上の有

図1 症例の内訳

害事象について、重症度、転帰、MMF との因果関係を評価した。安全性の確保のために、MMF 投与期間中に被験者に発現した重篤な有害事象（以下の①～⑤のいずれかに該当するもの）はすべて、データセンターおよび主任研究者に報告した。

- 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

9. 薬物動態

ミコフェノール酸（MPA）の薬物動態パラメータを算出した。MPA は中央測定し、血漿中 MPA を高速液体クロマトグラフィーで分離し UV (254nm) で検出した。AUC₀₋₁₂ は台形法で、推定 AUC₀₋₁₂ は次の算出式で求め、米国小児腎移植患者の臨床試験⁶⁾ と同じ 1 回投与量 600mg/m²/回に換算した。推定 AUC₀₋₁₂ 算出式=19.282 + 7.705×C₀ + 2.044×C₂ (R² = 0.612)

- (1) AUC₀₋₁₂ (MMF 投与開始後 3 か月時)
- (2) 推定 AUC₀₋₁₂ (MMF 投与開始後 7～14日・3 か月・9 か月)
- (3) C_{max} (MMF 投与開始後 3 か月時)
- (4) T_{max}
- (5) 推定 CL (投与量÷推定 AUC₀₋₁₂)

表3 症例背景

		度数	%
性別	男	16	64.0
	女	9	36.0
登録時年齢 平均9.8歳 (2.7～17.3歳)	< 6 歳	7	28.0
	6 以上<12歳	7	28.0
	12歳以上	11	44.0
登録時尿検査潜血定性	—	6	28.6
	±	3	14.3
	1 +	1	4.8
	2 +	3	14.3
	3 +	8	38.0
	欠測	4	
登録時尿検査蛋白定性	—	8	38.0
	±	4	19.1
	1 +	3	14.3
	2 +	3	14.3
	3 +	3	14.3
	欠測	4	
腎移植の種類	生体腎	22	88.0
	献腎	3	12.0
腎不全の原因	先天性腎奇形	14	56.0
	糸球体腎炎	9	36.0
	その他	2	8.0
腎疾患の家族歴		1	4.0
合併症	あり	4	16.0
	なし	21	84.0

10. 目標症例数の設定根拠と解析対象集団

米国小児腎移植患者を対象とした臨床試験⁶⁾を参考に、主要評価項目である腎移植後 6 か月の拒絶反応発現割合を期待値20%、閾値35%とすると、閾値以上でないことを片側 5 % (α)、検出力80%で証明するために必要な症例数は56例である。また、腎移植後 1 年の生着割合を期待値95%、閾値85%とすると、閾値以下でないことを片側 5 % (α)、検出力80%で証明するために必要な症例数は60例である。しかし、米国の臨床試験は 5 年以上前の研究であり現在の日本の治療成績は当時より優れていると考えられるため、実際はそれ以上の検出力が期待できることから目標患者数を50例と設定した。

薬物動態の目標症例数は15例とした。

有効性および安全性の解析対象集団は、MMF が一度でも投与された症例とした。

11. 解析方法

有効性評価項目は、点推定値とその90%信頼区間を算出した。腎移植後 6 か月の拒絶反応発現割合と腎移植後 1 年の生着割合については、t 検定を用いて既存対照

表4 腎移植後6か月までに発現した拒絶反応の腎生検所見

拒絶反応のBanff分類	拒絶反応発現数 (%)	
	施設	中央
境界領域変化	5	5
急性拒絶反応 Ia	1	0
急性拒絶反応 Ib	0	1
急性拒絶反応 IIa	0	0
急性拒絶反応 IIb	0	0
急性拒絶反応 III	0	0
計	6 (24.0)	6 (24.0)

(米国小児腎移植患者，国内成人腎移植患者)と比較し，有意水準を片側5%とした。安全性評価項目は，有害事象を集計した。

成 績

1. 症例の内訳および症例の取り扱い

平成19年1月～21年1月の登録期間中の総症例登録数は26例で，目標症例数50例の約半数に留まった。本試験における症例の内訳を図1に示した。登録症例26例のうち1例が腎移植中止のため登録後除外となった。MMF投与が行われた25例は全例1年間観察され，MMF投与完了症例数は23例，MMF投与中止症例数は2例(理由：有害事象，MMF投与中止時期：投与開始後1か月時，4か月時)であった。MMF投与中止症例2例は，腎移植後6か月までに拒絶反応を発現していなかった。

最終的な症例の取り扱いは症例検討会において決定し，MMF投与が行われた25例全例を有効性と安全性の解析対象とした。

2. 症例の背景

解析対象25例(男16例，女9例)の背景を表3に示した。症例の平均年齢は9.8歳(2.7～17.3歳)であった。本試験の登録症例における腎不全の原因は，先天性腎奇形56.0%(14例)，糸球体腎炎36.0%(9/25例)，その他8.0%(2/25例)であった。腎移植の種類は生体腎が88%(22/25例)，献腎12.0%(3/25例)であった。

3. MMFの投与状況

解析対象25例のMMFの平均投与量は，655.0mg/m²/日(中央値682.6mg/m²/日，232.8～1127.8mg/m²/日)であった。本試験では中等度以上の有害事象発現時に減量および休薬を認めていたが，25例中6例で減量，11例で休薬が行われていた。

表5 副作用一覧

副作用名	重症度					合計	
	1	2	3	4	5	不明	発現数 発現率(%)
胃腸障害							
イレウス	0	0	1	0	0		1 3.3
下痢	0	3	0	0	0		3 10
感染症および寄生虫症							
クロストリジウム性大腸炎	0	1	0	0	0		1 3.3
サイトメガロウイルス血症	0	5	4	0	0		9 30
サイトメガロウイルス感染	0	0	4	0	0		4 13.3
尿路感染	0	0	2	0	0		2 6.7
中耳炎	0	1	0	0	0		1 3.3
血管障害							
高血圧	0	1	0	0	0		1 3.3
臨床検査							
GOT 増加	0	1	0	0	0		1 3.3
GPT 増加	0	1	0	0	0		1 3.3
好中球減少症	0	1	0	1	0		2 6.7
高カリウム血症	0	0	0	0	0	1	1 3.3
腎および尿路障害							
腎盂腎炎	0	1	0	0	0		1 3.3
出血性膀胱炎	0	1	0	0	0		1 3.3
血液およびリンパ系障害							
貧血	0	0	0	1	0		1 3.3
合計							30 99.7

4. 併用免疫抑制薬の内訳

解析対象25例のMMF開始時のカルシニューリン阻害薬の内訳は，タクロリムス76.0%(19/25例)，シクロスポリン24.0%(6/25例)であった。タクロリムス併用症例19例中2例がタクロリムスの副作用のためにシクロスポリンに変更していた。バシリキシマブによる導入治療は73.0%(18/25例)に行われていた。ステロイド薬は，MMF投与後1か月時に終了された1例を除き，MMF投与期間中漸減され併用されていた。

5. 有効性

(1) 主要評価項目：腎移植後6か月の拒絶反応発現割合
腎移植後6か月の拒絶反応発現割合は，24.0%(6/25例)[90%信頼区間：11.0～42.0%]であった。目標症例数設計に用いた閾値(35%，信頼区間が35%より低いことを期待する；p値=0.173)，既存対照(米国小児腎移植患者の臨床試験⁶⁾25%；p値=0.561，国内成人腎移植患者の治験⁹⁾35%；p値=0.173)のいずれとの比較

でも有意差は認められなかったが、拒絶反応発現割合自体は、これらと同等か下回っていた。

腎移植後6か月までに発現した拒絶反応の腎生検所見を表4に示した。

試験期間中に得られたすべての腎生検標本44検体について、病理判定委員が拒絶反応の有無について判定したが、施設判定との一致率は61.4% (27/44検体) であった。

(2) 副次評価項目：腎移植後1年の生着割合

腎移植後1年の生着割合は、100% (25/25例) [90%信頼区間：88.7~100.0%] であった。目標症例数設計に用いた閾値 (85%) を有意に上回った ($p=0.017$)。既存対照 (米国小児腎移植患者の臨床試験⁹⁾ 93% ; $p=0.163$, 国内成人腎移植患者の治験⁹⁾ (98% ; $p=0.604$) との比較では、有意差は認められなかったものの、点推定値ではこれらを上回った。

表6 重篤な有害事象一覧

有害事象名	重症度	重篤理由	転帰
イレウス	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	軽快
サイトメガロウイルス血症	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	軽快

(3) 副次評価項目：腎移植後1年の生存割合

腎移植後1年の生存割合は、100% (25/25例) [90%信頼区間：88.7~100.0%] であった。

6. 安全性

解析対象25例における有害事象の発現頻度は、68% (17/25例：52件) であった。発現した有害事象はすべて既知の事象であった。

本試験では、アンチゲネミア法で陽性だが特異的所見のないものをサイトメガロウイルス血症とし、アンチゲネミア法で陽性かつ特異所見を有するものをサイトメガロウイルス感染症とした。

MMF との因果関係が否定できなかった副作用一覧を表5に示した。副作用の発現頻度は64% (16/25例：30件) であった。副作用の内訳は、サイトメガロウイルス感染関連43.3% (13/30件), 下痢10% (3/30件), 尿路感染6.7% (2/30件), クロストリジウム性大腸炎3.3% (1/30件), 中耳炎3.3% (1/30件), 好中球減少3.3% (1/30件) であった。米国小児腎移植患者の臨床試験と比較して、消化器症状、骨髄抑制の発現頻度が低かった。

副作用の重症度は、Grade 2 が53.4% (16/30件) と半数を占めた。Grade 3 の副作用10件のうちサイトメガロウイルス感染関連が8件を占めたが、いずれもガンシクロビルなどの抗ウイルス薬の投与や MMF の減量また

図2 MPA 血中濃度推移 (15例)

表7 腎移植後6か月時の拒絶反応の有無と AUC₀₋₁₂

腎移植後6か月時の拒絶反応の有無	AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)
なし (10)	50.95 (30.90~71.20)
あり (5)	41.30 (28.50~49.40)
Wilcoxon t 近似	p=0.374

() 内は症例数

表8 測定時期別の推定 AUC₀₋₁₂

測定時期	推定 AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)	
	本試験	米国小児腎移植患者の臨床試験
MMF 治療開始後7~14日時	35.5±19.7 (20)	< 6 歳 27.4±9.54 (17)
		6 to <12歳 33.2±12.1 (16)
		12 to 18歳 26.3±9.14 (21)
MMF 治療開始後3か月時	46.7±19.0 (15)	< 6 歳 49.7±18.2 (15)
		6 to <12歳 61.9±19.6 (14)
		12 to 18歳 53.6±20.2 (17)
MMF 治療開始後9か月時	46.8±19.4 (8)	< 6 歳 60.9±10.7 (12)
		6 to <12歳 66.8±21.2 (11)
		12 to 18歳 56.7±11.6 (14)

() 内は症例数

表9 年齢別の MMF 治療開始後3か月時 Cmax

年齢	本試験	米国小児腎移植患者の臨床試験
< 6 歳	11.46±7.8 (3)	22.70±10.1 (15)
6 to <12歳	25.30±10.4 (5)	27.80±14.3 (14)
12 to 18歳	19.11±8.0 (7)	17.90±9.57 (17)

() 内は症例数

は休薬により軽快・消失した。残り2件は尿路感染で、MMFの休薬や減量により改善した。Grade4の副作用2件(好中球減少症1件, 貧血1件)は、MMFの減量を要せずに軽快した。

重篤な有害事象一覧を表6に示した。重篤な有害事象は、2件2例(イレウス1件, サイトメガロウイルス血症1件)報告された。いずれもMMFとの因果関係ありと判定されていた。2件2例ともMMF休薬(休薬期間イレウス84日間, サイトメガロウイルス血症42日間)により軽快し、その後MMF投与を再開して1年間の治療を完了した。

7. 薬物動態

(1) AUC₀₋₁₂

MMF投与開始後3か月に8時点のMPA濃度を測定した15例の平均AUC₀₋₁₂は、48.7±27.6μg・hr/mLで、国

内成人腎移植患者(MMF2,000mg/日投与群)のMMF投与開始後21日目のAUC₀₋₁₂(48.8±16.4μg・hr/mL)とほぼ同様であった¹⁰⁾。15例のMPA血中濃度推移を図2に示した。

これら15例においてAUC₀₋₁₂とMMF投与量(mg/m²/日)の関係を検討したが、直線の用量関係は認められなかった。またAUC₀₋₁₂と腎移植後6か月時の拒絶反応との関連について検討したが、有意な関連は認められなかった(表7)。

(2) 推定 AUC₀₋₁₂

測定時期別の推定AUC₀₋₁₂を表8に示した。推定AUC₀₋₁₂の経時的推移は、米国小児腎移植患者の臨床試験同様に、MMF投与開始後3か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た。MMF投与開始後9か月時の推定AUC₀₋₁₂は、米国小児腎移植患者の臨床試験と比較して低値だった。

(3) Cmax (MMF投与開始後3か月時)

MMF投与開始後3か月に8時点のMPA濃度を測定した15例のCmaxの平均値は、20.9±10.2μg/mLであった。年齢別のCmaxを表9に示した。算出できた症例数が少ないことに留意すべきだが、米国小児腎移植患者の臨床試験と比較して、Cmaxは6歳未満の症例で低値であったが、6歳以上の症例では同様の値を示した。

(4) Tmax (MMF投与開始後3か月時)

MMF投与開始後3か月に8時点のMPA濃度を測定した15例について、年齢別のTmaxを表10に示した。算出できた症例数が少ないことに留意すべきだが、米国小児腎移植患者の臨床試験と比較して、Tmaxは12歳未満の症例で低値であったが、12歳以上の症例では同様の値を示した。

(5) 推定 CL (投与量÷推定 AUC₀₋₁₂)

測定時期別の推定CLを表11に示した。推定CLは1way-ANOVAにおいて測定時期による有意な影響が確認された(F=7.088, p=0.0027)。Bonferoniの多重検定では、MMF投与開始後3か月(p=0.0052), 9か月時(p=0.0336)は7~14日時に比べ有意な亢進となった。

推定CLに対する併用ステロイド投与量の影響を検討

表10 年齢別の MMF 治療開始後 3 か月時 Tmax

年齢	本試験	米国小児腎移植患者の臨床試験
< 6 歳	0.5±0.0 (3)	0.989±0.511 (15)
6 to <12歳	0.5±0.22 (5)	1.21±0.532 (14)
12 to 18歳	1.00±0.58 (7)	0.978±0.484 (17)

() 内は症例数

した。ステロイド投与量が多いほど、推定 CL が高い傾向が認められたが、有意な影響は認められなかった。

考 察

慢性腎不全に対する腎移植は透析療法とともに有効な治療となり、わが国の小児 (19歳未満) 腎移植数は、2004 年に国内腎移植数の 10.8% (97/897例) を占め、年々増加している¹¹⁾。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だけでなく、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¹²⁾¹³⁾。

小児腎移植患者は、拒絶反応を抑制し移植腎を長期生着させるため、移植直後から生涯にわたる長期の免疫抑制薬治療が必要となる。長期の免疫抑制薬治療により、白血球減少、貧血などの骨髄抑制、易感染などのリスクが増すことになる。そのため十分な拒絶反応抑制効果を有する、より安全性の高い免疫抑制薬の開発が求められている。免疫抑制薬治療としては、作用機序の異なる複数の免疫抑制薬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、それぞれの免疫抑制薬の投与量を減らすことで個々の免疫抑制薬の副作用を軽減させ、併用による免疫抑制効果の相乗効果が得られている。

MMF は、ミコフェノール酸 (MPA) のプロドラッグである。欧米では、小児腎移植患者における MMF の拒絶反応抑制効果は、アザチオプリン、ステロイド薬、カルシニューリン阻害薬併用治療またはステロイド薬、カルシニューリン阻害薬併用治療と比較した先行研究により報告されてきた¹⁾⁻⁶⁾。欧米では、MMF は腎、心臓、肝臓移植後の拒絶反応抑制薬として成人と小児両方で承認されている。MMF は、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、重要な免疫抑制薬となっている⁷⁾⁸⁾。現在は、ステロイド薬、カルシニューリン阻害薬 (タクロリムスもしくはシクロスポリン)、MMF、抗 IL-2 受容体抗体 (バシリキシマブ) の 4 剤併用療法が多く使用されている¹⁴⁾。

表11 測定時期別の推定 CL

測定時期	推定 CL (L/h/m ²)
MMF 治療開始後 7 ~14日時	9.7±2.9 (20)
MMF 治療開始後 3 か月時	7.5±3.3 (15)
MMF 治療開始後 9 か月時	7.3±2.7 (8)

() 内は症例数

国内では、MMF は成人の腎移植後の難治性拒絶反応、腎移植における拒絶反応抑制 (2,000mg/日、分 2 経口投与、最大投与量 3,000mg/日) として承認されているのみで、小児腎移植患者には国内エビデンスがないまま、広く適応外使用されている状況である。そこでわれわれは、国内小児腎移植患者における、MMF の拒絶反応抑制薬としての有効性・安全性、薬物動態を評価することを目的に本試験を行った。本試験は、国内の主要な小児腎移植実施施設が参加して、平成 17 年度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レート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」により行われた。

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、現実的には国内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、米国小児腎移植患者 (生後 3 か月 ~18 歳) を対象とした MMF (1,200mg/m²/日、分 2 経口投与) の臨床試験成績⁶⁾ や国内成人腎移植における治療成績⁹⁾ に基づく既存対照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。主要評価項目は、米国小児腎移植患者の臨床試験⁶⁾ と同じく腎移植後 6 か月の拒絶反応発現割合とした。

国内成人の承認投与方法は、2,000mg/日、分 2 経口投与、最大投与量 3,000mg/日であり、米国では MMF の小児用法・用量として、先述の小児腎移植患者の臨床試験⁶⁾ の投与方法をもとに、1,200mg/m²/日、分 2 経口投与 (600mg/m²/回、1 日 2 回投与) が承認されている。しかし、承認後にバシリキシマブなどの新たな併用薬が登場したことや消化器症状などの有害事象により約 40% 程度の患者で減量・中止が必要なことから、米国での小児腎移植での実際の使用量は平均 897mg/m²/日、分 2 にとどまっている¹⁵⁾。また、本試験に参加した国内 8 施設を対象に行った MMF 投与状況調査では、600 ~1,200 mg/m²/日の範囲で、分 2 経口投与されていたことか

ら、本試験では、600~1,200mg/m²/日、分2経口投与と設定した。

本試験の実際の平均投与量が655.0mg/m²/日と規定投与量(600~1,200mg/m²/日)の範囲内下限となったのは、本試験ではGrade 2以上の有害事象発現時に減量および休薬を認めており、25例中6例で減量、11例で休薬が行われたためと考える。減量および休薬が行われなかった8例の平均投与量は、841.0mg/m²/日(中央値813.5mg/m²/日、625.0~1127.8mg/m²/日)で、設定通りであった。

本試験の結果、有効性の主要評価項目である腎移植後6か月の拒絶反応発現割合は、24.0% (6/25例) [90%信頼区間: 11.0~42.0%] と、目標症例数設計に用いた閾値(35%, 信頼区間が35%より低いことを期待する; p値=0.173), 既存対照(米国小児腎移植患者の臨床試験⁶⁾ 25%; p値=0.561, 国内成人腎移植における治験⁹⁾ 35%; p値=0.173)のいずれとの比較でも有意差は認めなかった。しかしながら、登録症例数が少ないという限界はあるものの、拒絶反応発現割合としては、米国小児腎移植患者の臨床試験とほぼ同等で、国内成人腎移植における治験を約10%下回っていること、Banff分類による組織学的な拒絶反応の程度は、境界領域変化5例、急性拒絶反応Ia 1例と軽微であり、臨床的にはMMFの優れた拒絶反応抑制効果が示されたと考える。

AUC₀₋₁₂と腎移植後6か月時の拒絶反応との関連については、検討できた症例数が少なく有意な関連は認められなかったが、腎移植後6か月までに拒絶反応を発現した症例のAUC₀₋₁₂は、拒絶反応を発現しなかった症例よりも低かった。

解析対象25例の移植腎の内訳は、生体腎移植88% (22/25例)、献腎移植12% (3/25例)で、現在の国内移植の実態とはほぼ同様であった。腎移植後6か月までに拒絶反応を発現した6例はいずれも生体腎移植であった。

解析対象25例の投与開始時のカルシニューリン阻害薬の内訳は、タクロリムス76.0% (19/25例)、シクロスポリン24.0% (6/25例)であった。腎移植後6か月までに拒絶反応を発現した6例のカルシニューリン阻害薬の内訳は、タクロリムス3例 (3/19例)、シクロスポリン3例 (3/6例)であった。6例全例にバシリキシマブによる導入治療が行われていた。症例数が少ないため、カルシニューリン阻害薬の種類やバシリキシマブによる導入治療の有無と拒絶反応発現の有無との関係は言及できなかった。

MMF投与期間中に発現したMMFとの因果関係が否

定できない副作用は、16例30件であった。MMF投与時の副作用としては、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。MMF投与では特にサイトメガロウイルス感染症が高頻度に発現することが知られている。本試験でも、サイトメガロウイルス感染関連が43.3% (13/30件)と最多だった。サイトメガロウイルス感染症の診断方法として、サイトメガロウイルスに感染した陽性細胞数を半定量的に測定するアンチゲネミア法が導入され頻用されている。本試験では、アンチゲネミア法で陽性だが特異的所見のないものをサイトメガロウイルス血症とし、アンチゲネミア法で陽性かつ特異所見を有するものをサイトメガロウイルス感染症とした。本試験で発現したサイトメガロウイルス感染関連13件のうち、サイトメガロウイルス血症は9件、サイトメガロウイルス感染症は4件であった。これらはすべて、ガンシクロビルなどの抗ウイルス薬の投与やMMFの減量または休薬により軽快・消失した。また、免疫抑制下ではその他の感染症の発現も十分予測される。本試験では、尿路感染6.7% (2/30件)、クロストリジウム性大腸炎3.3% (1/30件)、中耳炎3.3% (1/30件)を認めた。

骨髄抑制は、MMFの作用機序から予測すべき副作用である。本試験では、好中球減少6.9% (2/30件)および貧血3.3% (1/30件)と発現頻度は少なかった。これらはMMFの減量や休薬を要せずに軽快していたが、grade 2が1件、grade 4が2件と重症度は高く、MMF投与時には血球系の臨床検査値の変化には十分注意をする必要がある。

国内外の報告から、MMFは下痢や腹痛といった消化器症状の副作用発現頻度が高いことが知られている。しかしながら本試験では、消化器症状の発現頻度は低く、下痢10% (3/30件)、イレウス3.3% (1/30件)であった。下痢の発現頻度は、米国小児腎移植患者の臨床試験(下痢20%)⁶⁾と比較しても低かった。イレウスはMMFの休薬および入院治療を要しており、消化器症状の発現にも十分注意しておく必要がある。

本試験で発現した副作用の重症度は、grade 2が53.4%と半数を占め、grade 3は36.7%であった。これはガンシクロビル投与やMMFの減量または休薬を要するサイトメガロウイルス関連感染の発現頻度が高かったためと考えられる。重篤な有害事象2件を含め、副作用はすべて試験期間中に軽快・消失した。

薬物動態パラメータの結果から、MMFを600~1,200mg/m²/日(最高2,000mg/日)分2連日投与した際の薬物動態は、米国小児腎移植患者および国内成人腎移植患

者と同様であると推測された。

本試験は国内の主要な小児腎移植実施施設の小児科医と泌尿器科医が協力し、データを中央管理して行われた画期的な臨床試験である。計画書からの大きな違反や逸脱はなく、解析対象から除外された症例はなかった。登録期間1年目に22例の症例を集積できたが、研究班の研究期間終了した2年目以降の症例集積が進まず、最終登録症例数は26例に留まった。多施設共同臨床試験の進捗管理と参加医師のモチベーション維持が今後の課題と考える。

結 論

本試験は既存対照の単群のオープンラベル臨床試験であり、登録症例数が予定数の約半数となったという制限を考慮して解釈する必要がある。本試験により国内小児腎移植患者における、MMF (600~1,200mg/m²/日、分2経口投与)の腎移植後の拒絶反応抑制効果と安全性が示唆された。また国内小児腎移植患者は、国内成人腎移植患者、米国小児腎移植患者と同様の薬物動態を示すことが認められた。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) Staskewitz A, Kriste G, Tönshoff B, Lutz WT, Boswald M, Burghard R, Helmchen U, Brandis M, Zimmerhackl LB. : Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy : Results after 12 months of treatment. German Pediatric Renal Transplantation Study Group. Transplantation. 71 : 638-644, 2001.
- 2) Jungraithmayr T, Staskewitz A, Kriste G, Böswald M, Bulla M, Burghard R, Dippell J, Greiner C, Helmchen U, Klare B, Klaus G, Leichter HE, Mihatsch MJ, Michalk DV, Misselwitz J, Plank C, Quersfeld U, Weber LT, Wiesel M, Tönshoff B, Zimmerhackl LB. : German Pediatric Renal Transplantation Study Group. : Pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil-based immunosuppression without induction : Results after three years. Transplantation. 75 : 454-461, 2003.
- 3) Cransberg K, Cornelissen M, avin J, Van Hoeck KJ, Lilien MR, Stijnen T, Nauta J. : Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands : Effect of the introduction of mycophenolate mofetil? *Pediatr Transplant.* 9 : 104-111, 2005.
- 4) Höcker B, Weber LT, Bunchman T, Rashford M, Tönshoff B. : Tricontinental MMF Suspension Study Group. Mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal transplantation : Theree-year data from the tricontinental trial. *Pediatr Transplant.* 9 : 504-511, 2005.
- 5) Ferraris JR, Ghezzi LF, Vallejo G, Piantanida JJ, Araujo JL, Sojo ET. : Improved long-term allograft function in pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil. *Pediatr Transplant.* 9 : 178-182, 2005.
- 6) Bunchman T, Navarro M, Broyer M, Sherbotie J, Chavers B, Tönshoff B, Birk P, Lerner G, Lirenman D, Greenbaum L, Walker R, Zimmerhackl LB, Blowey D, Clark G, Ettenger R, Arterburn S, Klamers K, Fong A, Tang H, Thomas S, Ramos E. : The use of mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol.* 16 : 978-984, 2001.
- 7) Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, Kinkhabwala M, Roza A. : Multi-center randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant.* 3 : 306-311, 2003.
- 8) Gaetano C, Joshua M, Thomas A G. : Review of Major Clinical Trials with Mycophenolate Mofetil in Renal Transplantation. Transplantation. 80 : 2S : S191-200, 2005.
- 9) 高橋公太, 田邊一成, 太田和夫, 打田和治, 吉村了勇, 安村忠樹, 岡 隆宏, 高原史郎, 奥山明彦, 鈴木盛一, 雨宮 浩, 落合武徳, 磯野可一, 高木 弘, 園田孝夫, 両角國男, 山口 裕, 小林真一 : RS-61443 (Mycophenolate mofetil) の腎移植における急性拒絶反応の抑制に関する第Ⅲ相臨床試験成績—RS-61443の2,000mg/日投与群と3,000mg/日投与群の二重盲検比較試験—. 移植 36 : 39-61, 2001.
- 10) 高橋公太, 落合武徳, 打田和治, 安村忠樹, 鈴木盛一, 石橋道男, 大坪 修, 小椋陽介, 磯野可一, 高木 弘, 岡 隆宏, 雨宮 浩, 奥山明彦, 園田孝夫, 太田和夫 : 腎移植患者における RS-61443 (Mycophenolate mofetil) の急性拒絶反応抑制効果および安全性の検討—前期第2相試験—. 移植 32 : 135-146, 1997.
- 11) 太田和夫, 河辺絵里, 中 牧子 : 腎移植臨床登録集計報告 (2005) —4 2004年実施症例の集計報告—(1). 移植 40 : 47-52, 2005.
- 12) Abbott KC, Reynolds JC, Trespalacios FC, Cruess D, Agodoa LY. : United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Waves III/IV. Survival by time of day of hemodialysis : analysis of United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Waves III/IV. *Am J Kidney Dis.* 41 : 796-806, 2003.
- 13) Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. : Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med.* 346 : 580-90, 2002.
- 14) Lawen JG, Davies EA, Mourad G, Oppenheimer F, Molina MG, Rostaing L, Wilkinson AH, Mulloy LL, Bourbigot BJ, Prestele H, Korn A, Girault D ; Simulect International Study Group. : Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. Transplantation. 75 : 37-43, 2003.
- 15) North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). 2005 Annual Report.

The study on the efficacy, safety and pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation

*¹Division of Child Health and Development, Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

*²Division of Clinical Trial, Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development

*³Department of Pharmacy, Tokyo Women's Medical University Hospital

*⁴Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University

*⁵Department of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development

*⁶Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

*⁷Department of Pediatric Nephrology, Toho University, Omori Medical Center

*⁸Department of Nephrology, Toho University, Faculty of Medicine

*⁹Department of Renal and Genitourinary surgery, Graduate School of Medicine, Hokkaido University

*¹⁰Department of Pediatrics, Kidney Center, Nagoya Daini Red Cross Hospital

*¹¹Division of Pediatric Nephrology, Shizuoka Children's Hospital

*¹²Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Saga University

*¹³Renal and Vascular Pathology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences University of Tsukuba

*¹⁴Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

*¹⁵Department of General Pediatrics and Interdisciplinary Medicine, National Center for Child Health and Development

Kazumoto Iijima^{*1}, Mayumi Sako^{*2}, Toshimi Kimura^{*3}, Motoshi Hattori^{*4},
Koichi Kamei^{*5}, Kandai Nozu^{*6}, Seiichiro Shishido^{*7}, Atsushi Aikawa^{*8},
Ken Morita^{*9}, Yoshimitsu Gotoh^{*10}, Naohiro Wada^{*11}, Yasufumi Ohtsuka^{*12},
Michio Nagata^{*13}, Mari Saito^{*2}, Masataka Honda^{*14}, Nao Tsuchida^{*15},
Hidehumi Nakamura^{*2}

We conducted an open-label, single-arm multicenter study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of MMF in Japanese pediatric renal allograft recipients, comparing with historical data in United States pediatric and Japanese adult renal allograft recipients. The primary efficacy outcome was the proportion of patients experiencing a biopsy-proven acute rejection episode within the first 6 months post-transplantation. Secondary efficacy outcomes were the proportion of patients who lost their graft by 12 months, the proportion of patients who died at 12 months.

25 patients (2 to < 18 years) received MMF 300-600 mg/m² b.i.d. concomitantly with calcineurin inhibitor and corticosteroids with or without antilymphocyte antibody induction. Six patients (25%) experienced a biopsy-proven (Banff grade borderline or higher) acute rejection episode within the first 6 months post-transplantation. One year after transplantation, patient and graft survival were 100% and 100%, respectively. Seventeen patients (68%) experienced adverse events. The most common adverse events related to MMF involved the infection associated with cytomegalovirus virus. Withdrawal of MMF due to adverse event was necessary in two patients. All adverse events associated with MMF were acceptable. The dosing regimen of MMF 300-600 mg/m² b.i.d. achieved the targeted in the first 3 months post-transplantation MPA 12-h area under concentration-time curve (AUC₀₋₁₂) of 48.7 ± 27.6 µg·hr/ml. This was similar with AUC₀₋₁₂ of Japanese adult renal transplant recipients treated with MMF 2,000 mg b.i.d. The time course of estimated AUC₀₋₁₂ showed no clinically difference with that of United States pediatric renal allograft recipients treated with MMF 600mg/m² b.i.d.

Administration of MMF 300-600mg/m² b.i.d. may be effective in prevention of acute rejection and be tolerant in Japanese pediatric renal transplant recipients, although this study has the limitation of study design and small patients' numbers. This dosing regimen provided predictable pharmacokinetics, too.

Key words : pediatric renal transplantation, mycophenolate mofetil, rejection episode, pharmacokinetics