

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
 公知申請への該当性に係る報告書（案）  
 ミコフェノール酸 モフェチル  
 腎移植における拒絶反応の抑制の小児適応の追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ミコフェノール酸 モフェチル	
	販売名：セルセプトカプセル 250 <small>参考文献1)</small>	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	日本小児腎臓病学会	
要望内容	効能・効果	腎移植における拒絶反応の抑制
	用法・用量	<p>小児の用法・用量の追加</p> <p>&lt;米国&gt;</p> <p>Pediatrics (3 months to 18 years of age)</p> <p>The recommended dose of CellCept oral suspension is 600 mg/m<sup>2</sup> administered twice daily (up to a maximum daily dose of 2 g/10 mL oral suspension). Patients with a body surface area of 1.25 m<sup>2</sup> to 1.5 m<sup>2</sup> may be dosed with CellCept capsules at a dose of 750 mg twice daily (1.5 g daily dose). Patients with a body surface area &gt; 1.5 m<sup>2</sup> may be dosed with CellCept capsules or tablets at a dose of 1 g twice daily (2 g daily dose).</p> <p>&lt;英国・独国・仏国&gt;</p> <p>Children and adolescents (aged 2 to 18 years): the recommended dose of mycophenolate mofetil is 600 mg/m<sup>2</sup> administered orally twice daily (up to a maximum of 2 g daily). CellCept capsules should only be prescribed to patients with a body surface area of at least 1.25 m<sup>2</sup>. Patients with a body surface area of 1.25 to 1.5 m<sup>2</sup> may be prescribed CellCept capsules at a dose of 750 mg twice daily (1.5 g daily dose). Patients with a body surface area greater than 1.5 m<sup>2</sup> may be prescribed CellCept capsules at a dose of 1 g twice daily (2 g daily dose). As some adverse reactions occur with greater frequency in this age group (see section 4.8) compared with adults, temporary dose reduction or interruption may be required; these will need to take into account relevant clinical factors including severity of</p>

		reaction. Children (< 2 years): there are limited safety and efficacy data in children below the age of 2 years. These are insufficient to make dosage recommendations and therefore use in this age group is not recommended.
	効能・効果及び 用法・用量以外 の要望内容(剤 形追加等)	特になし
備考	特になし	

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### (1) 適応疾患の重篤性

日本小児腎臓学会の調査によれば、国内において1998～2003年までの6年間で新たに末期腎不全に至った15歳未満の患者数は347例で、発症頻度は100万人あたり3例程度であった参考文献2)。原因疾患としては先天性の低・異形成腎が最も多く、後天性の原因としては、糸球体腎炎（特に巣状糸球体硬化症）が多い参考文献3)。末期慢性腎不全は不可逆的な疾患であり、腎代替療法として腹膜透析、血液透析及び腎移植が行われるが、15歳未満の小児では、約85%で腹膜透析が選択され、透析導入後の生存率は1年で95.8%、5年で87.7%であった。死因としては感染症や心血管障害が多く、欧米の報告では悪性腫瘍の発症も指摘されており、小児慢性腎不全患者の死亡率は健常児と比べて約25～30倍高いことが明らかになっている。また、透析導入後の腎移植実施率は5年で48.6%と報告されているが、欧米と比較し依然として低い参考文献2)。

日本臨床腎移植学会及び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において、移植時年齢20歳未満の患者を対象として本邦における小児腎移植の現状及び長期成績が検討された。その結果、1次腎移植患者の移植腎生着率について、1985年以前（現在標準的に使用されている免疫抑制薬上市前）の1、5及び10年生着率は82、63及び48%であったのに対し、1996～2001年の1、5及び9年生着率は95、90及び80%であった。移植腎廃絶の理由として、急性及び慢性拒絶反応が1985年以前では8.9及び68.7%、1996～2001年では17.1及び28.6%を占め、拒絶反応の抑制は依然として腎移植における最重要課題である。なお、生存率について、1985年以前の1、5及び10年生存率は89、82及び76%であったのに対し、1996～2001年の1、5及び9年生存率は99、98及び97%であった。レシピエントの死因としては、心疾患、感染症及び悪性新生物の占める割合が高かった参考文献3)。

以上より、適応疾患の重篤性は、「イ. 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」と評価する。

## (2) 医療上の有用性

ミコフェノール酸 モフェチル（以下、「MMF」）は生体内で加水分解されて活性体のミコフェノール酸（以下、「MPA」）となる。MPA はプリン代謝系の inosine monophosphate dehydrogenase を可逆的に阻害することで DNA 合成を抑制し、リンパ球の増殖を選択的に抑制して臓器移植における拒絶反応を抑制する<sup>参考文献 4)</sup>。腎移植における拒絶反応の抑制に対する標準的療法として、海外では①カルシニューリン阻害薬（以下、「CNI」）であるシクロスポリン（以下、「CsA」）又はタクロリムス（以下、「FK」）、②ステロイド、③核酸合成阻害薬であるアザチオプリン（以下、「AZA」）又は MMF あるいは TOR 阻害薬であるシロリムス、及び④生物製剤（抗 IL-2 レセプター抗体等）を併用する免疫抑制療法が行われている（5. (3) 及び (4) 項参照）。小児に対する適応については、米国及び欧州等において、小児腎移植患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験成績に基づいて承認されている。2010 年の North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study（以下、「NAPRTCS」）の年次報告では、MMF はプレドニゾロン及び FK との併用を中心に、概ね小児腎移植患者の 3 分の 2 以上で使用されている他、欧州の腎移植ガイドライン（2002 年）の小児の項にも MMF の投与に関する記載があることから、小児においても、腎移植における拒絶反応の抑制を目的として MMF が広く使用されていると考えられる<sup>参考文献 25、26)</sup>。

国内では、シロリムスが未承認であることを除き、腎移植における免疫抑制療法において海外と大きな差異はない。腎移植における薬物療法について、小児に特化した報告はないものの、2009 年の臨床登録集計によると、生体腎移植（1,041 例、そのうち 20 歳未満は 75 例）及び献腎移植（171 例、そのうち 20 歳未満は 9 例）の導入期において、それぞれ 92.0 及び 97.1%の患者に MMF が投与されている。なお、MMF 以外の核酸合成阻害薬としては、ミゾリビンが数%の患者で使用されており、AZA は使用されていなかった<sup>参考文献 5)</sup>。

以上より、医療上の有用性は、「ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている」と評価する。

## 3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

### (1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 <sup>参考文献 6)</sup>	
効能・効果	腎、心及び肝移植： セルセプトの適応は同種腎、心又は肝移植患者における移植片拒絶反応の抑制である。セルセプトはシクロスポリン及びコルチコステロイドと同時に使用する。 注射剤はカプセル剤、錠剤及び懸濁剤の代替剤形である。注射剤による投与は、移植後 24 時間以内に行う。注射剤は、14 日間まで使用することができ、経口投与が可能となった患者には、直ちに経口剤に切り替える。

<p>用法・用量</p>	<p><b>腎移植</b></p> <p>成人：腎移植患者では、1回1gを1日2回（2g/日）、経口又は静脈内投与（少なくとも2時間以上かけて）が推奨される。臨床試験では、1回1.5gを1日2回（3g/日）投与の安全性及び有効性も示されたが、腎移植患者における効果の優位性は立証されなかった。2g/日のセルセプトが投与された患者は、3g/日のセルセプトが投与された患者より全般的に良好な安全性プロファイルを示した。</p> <p><u>小児（3カ月～18歳）：セルセプトの懸濁剤の推奨用量は、1回600 mg/m<sup>2</sup>を1日2回投与（上限2g/日）である。体表面積が1.25～1.5 m<sup>2</sup>の患者には、カプセル剤で1回750 mg、1日2回（1.5 g/日）の投与が可能である。体表面積が1.5 m<sup>2</sup>よりも大きい患者には、カプセル剤あるいは錠剤で1回1g、1日2回（2g/日）の投与が可能である。</u></p> <p><b>心移植</b></p> <p>成人：心移植患者では、1回1.5gを1日2回静脈内投与（少なくとも2時間以上かけて）又は1回1.5gを1日2回経口投与（3g/日）が推奨される。</p> <p><b>肝移植</b></p> <p>成人：肝移植患者では、1回1gを1日2回静脈内投与（少なくとも2時間以上かけて）又は1回1.5gを1日2回経口投与（3g/日）が推奨される。</p>
<p>承認年月（または米国における開発の有無）</p>	<p>250 mg カプセル剤（新規有効成分）：1995年5月3日</p> <p>500 mg 錠剤（剤形追加）：1997年6月19日</p> <p>500 mg/vial 注射剤（剤形追加）：1998年8月12日</p> <p>200 mg/mL 懸濁剤（剤形追加）：1998年10月1日</p> <p>経口剤における小児腎移植に対する用量追加：2000年12月20日</p>
<p>備考</p>	
<p>2) 英国<sup>参考文献7)</sup></p>	
<p>効能・効果</p>	<p>&lt;経口投与：250 mg カプセル剤、500 mg 錠剤、1 g/5 mL 懸濁剤&gt;</p> <p>セルセプトの適応はシクロスポリン及びコルチコステロイドを併用し、同種腎、心又は肝移植を受けた患者における急性拒絶反応の抑制である。</p> <p>&lt;静脈内投与：500 mg/vial 注射剤&gt;</p> <p>セルセプトの適応はシクロスポリン及びコルチコステロイドを併用</p>

	し、同種腎又は肝移植を受けた患者における急性拒絶反応の抑制である。
用法・用量	<p>セルセプトによる治療は、適切な資格を有する移植専門医により開始及び継続すること。</p> <p>&lt;経口投与：250 mg カプセル剤、500 mg 錠剤、1 g/5 mL 懸濁剤&gt; 腎移植における投与</p> <p>成人：セルセプトの経口投与は、移植術後 72 時間以内に開始すること。腎移植患者の推奨用量は、1 回 1 g を 1 日 2 回（2 g/日、懸濁剤として 5 mL/日）である。</p> <p><u>小児及び若年者（2～18 歳）：ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回経口投与（上限 2 g/日、懸濁剤として 10 mL/日）を推奨用量とする。カプセル剤は体表面積が 1.25 m<sup>2</sup> 以上の患者に対してのみ処方すること。体表面積が 1.25～1.5 m<sup>2</sup> の患者にはカプセル剤で 1 回 750 mg、1 日 2 回（1.5 g/日）の投与が可能である。体表面積 1.5 m<sup>2</sup> を超える患者にはカプセル剤で 1 回 1 g、1 日 2 回（2 g/日）の投与が可能である。錠剤は、体表面積 1.5 m<sup>2</sup> を超える患者に対してのみ処方し、1 回 1 g を 1 日 2 回（2 g/日）投与する。この年齢群（2～18 歳）は、成人と比較していくつかの副作用の発現頻度が高くなることから、一時的な減量又は中断が求められることもある。その際は、副作用の重症度など該当する症状に応じて対応すること。</u></p> <p><u>小児（2 歳未満）：2 歳未満の小児に関する十分な安全性、有効性データは限られている。推奨用量を提示することはできないので、この年齢群への投与は推奨されない。</u></p> <p>心移植における投与</p> <p>成人：セルセプトの経口投与は、移植後 5 日以内に開始すること。心移植患者の推奨用量は、1 回 1.5 g を 1 日 2 回（3 g/日）である。</p> <p>小児：小児心移植患者のデータは報告されていない。</p> <p>肝移植における投与</p> <p>成人：セルセプトの静脈内投与を肝移植後の初期 4 日間に行い、耐薬性があればすぐに経口投与を開始する。肝移植患者の推奨経口用量は、1 回 1.5 g を 1 日 2 回（3 g/日）である。</p>

	<p>小児：小児肝移植患者のデータは報告されていない。</p> <p>&lt; 静脈内投与：500 mg/vial 注射剤 &gt;</p> <p>注意：注射剤の投与にあたっては、急速静注あるいはボラス投与しないこと。</p> <p>注射剤は、経口剤（カプセル剤、錠剤及び懸濁剤）の代替剤形である。注射剤は 14 日間まで使用してもよい。注射剤による初回投与は、移植後 24 時間以内に行う。6 mg/mL に調製し、少なくとも 2 時間以上かけて、末梢あるいは中心静脈から点滴静注を行わなければならない。</p> <p>腎移植における投与 腎移植患者の推奨用量は、1 回 1 g を 1 日 2 回（2 g/日）である。</p> <p>肝移植における投与 肝移植患者の静脈内投与における推奨用量は、1 回 1 g を 1 日 2 回（2 g/日）である。セルセプトの静脈内投与は肝移植後の初期 4 日間に行い、耐薬性があれば速やかに経口投与を開始する。肝移植患者の推奨経口用量は、1 回 1.5 g を 1 日 2 回（3 g/日）である。</p> <p>小児：小児肝移植患者のデータは報告されていない。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	<p>250 mg カプセル剤、500 mg 錠剤（新規有効成分）：1996 年 2 月 14 日</p> <p>500 mg/vial 注射剤：1998 年 10 月 20 日</p> <p>1 g/5 mL 懸濁剤：1999 年 2 月 26 日</p> <p>経口剤における小児腎移植に対する用量追加：2001 年 7 月 16 日</p>
備考	
3) 独国 <sup>参考文献 7)</sup>	
効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	
4) 仏国 <sup>参考文献 7)</sup>	
効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様

承認年月（または 外国における開発の有 無）	
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について、中外製薬株式会社により実施された海外臨床試験はない。

MMF の導入元であるスイスのロシュ社では、Pivotal study として MYCS2675 試験（第Ⅲ相試験）並びに Pilot study として MYCC2190 試験（第Ⅱ相試験）及びその継続試験である MYCS2190V2 試験が実施された。さらに、MMF のカプセル剤と懸濁剤の生物学的同等性が検討された MYCS2684 試験（後期第Ⅱ相試験）の報告書が提出された。

##### （1）MYCS2675 試験（第Ⅲ相試験）参考文献 8

###### 1) 試験の標題

An open-label, safety, tolerance and pharmacokinetic study of oral mycophenolate mofetil suspension in the prophylaxis of rejection in pediatric renal allograft recipients.

###### 2) 実施医療機関/地域

北米 9 施設、欧州 5 施設、豪州 1 施設の計 15 施設

###### 3) 試験期間

1997 年 6 月～2001 年 11 月

###### 4) 目的

小児腎移植患者を対象とした、CsA 及びコルチコステロイド併用下での MMF 懸濁剤の急性拒絶反応抑制における安全性、忍容性及び薬物動態の検討

###### 5) 試験デザイン

非無作為化、非盲検、多施設共同

###### 6) 症例数

100 例（生後 3 カ月～6 歳未満；33 例（以下、「6 歳未満」）、6～11 歳；34 例、12～18 歳；33 例）が登録された。

薬物動態の検討は、55 例（6 歳未満；17 例、6～11 歳；17 例、12～18 歳；21 例）で行われた。

###### 7) 診断及び主な選択基準

生後3カ月から18歳、体重が5.4 kg 以上の初回又は2回目の腎（単臓器）移植患者

###### 8) 治験薬の用法・用量及び投与経路

MMF 懸濁剤 600 mg/m<sup>2</sup>（上限 1 g）を 1 日 2 回、移植後 36 カ月間経口投与する。9 カ月経過後は、250 mg カプセル剤への変更が可能とされた。

###### 9) 評価項目

①有効性

腎生検による拒絶反応発現、拒絶反応治療のための免疫抑制薬投与、被験者生存及び移植腎生着

②薬物動態

投与7日目、3、9、24及び36カ月目の血漿中MPA及び血漿中MPAのグルクロン酸抱合体（以下、「MPAG」）の薬物動態プロファイル（ $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $AUC_{0-12}$ とその信頼区間）

③安全性

死亡、悪性腫瘍、有害事象、日和見感染、臨床的評価、臨床検査値

10) 統計解析手法

安全性及び有効性のデータは記述統計量を用いて解析された。薬物動態のデータは年齢層とサンプリング時期ごとに集計され、年齢層及び性別を因子とした分散分析により解析された。

11) 試験方法

被験者は3つの年齢層（6歳未満、6～11歳、12～18歳）に登録後、移植後36カ月間MMF懸濁剤600 mg/m<sup>2</sup>の投与を受けた。その間、安全性、薬物動態及び有効性の評価が定期的に行われた。

12) 有効性の結果

試験期間中に全体で30例（被験者の30%）の生検で確認された拒絶反応が発現した。拒絶反応発現率は6歳未満の年齢層で最も低く、初回拒絶反応発現率は6歳未満で18%、6～11歳で38%、12～18歳で33%であった。36カ月の観察期間中に2例が死亡、5例で移植腎が廃絶し、移植腎生着率は93%であった。

13) 薬物動態の結果

MPA及びMPAGの薬物動態プロファイルにおいて、3つの年齢層で臨床的に意味のある差は示されなかった。MMF懸濁剤600 mg/m<sup>2</sup>1日2回の投与により、移植7日後にMMF1g1日2回の成人への投与で得られたMPAの $AUC_{0-12}$ （27.2 µg h/mL）に到達した。用量で調整したMPAの $AUC_{0-12}$ は、9カ月目には7日目の2.1倍に上昇した。この傾向は成人での腎移植患者における結果と一致した。MPAの全身曝露量は9カ月目までに安定した。

MPAGの $AUC_{0-12}$ について、6歳未満の年齢層では他の2つの年齢層に比較して24カ月目までは低値を示したが、36カ月目では3つの年齢層で同様の値を示した。3つの年齢層のMPAの $AUC_{0-12}$ レベルはすべての測定時期で同程度であった。

14) 安全性の結果

試験期間中に、すべての被験者に少なくとも1件の有害事象が発現した。

表 4-1 安全性の概略

	被験者数（100例）	百分率（%）
有害事象の発現	100	100



死亡	2	2
悪性腫瘍	2	2
臨床的に重篤な有害事象	22	22
試験薬剤に関連あるかもしれない	86	86
又はおそらく関連ありの有害事象	58	58
重度の有害事象	54	54
休薬又は減量を要した有害事象	57	57
日和見感染症		

被験者全体で高頻度（50%以上）に認められた有害事象は、発熱（74%）、疼痛（66%）、高血圧（64%）、下痢（64%）、呼吸器系感染（57%）、嘔吐（54%）、腹痛（53%）、咳嗽増加（50%）であった。3つの年齢層において、ほとんどの有害事象は同程度の頻度で報告されたが、下痢、白血球減少症、貧血及び敗血症は、他の2つの年齢層と比較して6歳未満、特に2歳未満でより多く発現した。有害事象により、100例中15例（15%）が試験を中止した。試験の中止に至った有害事象の頻度は各年齢層で同程度であり、血栓性の事象がそれぞれ1例（約3%）ずつ報告された。その他、試験の投与中止に至った有害事象は、腹痛、敗血症、心停止、食欲不振、下痢及びアシドーシスであった。

臨床的に重篤な有害事象は22例にみられ、うち2例は死亡した。これら2例の死因は、急性の出血性膀胱炎及び肺塞栓であり、いずれの死因もMMF懸濁剤との因果関係は否定された。22例のうち、試験を中止した症例は各年齢層でそれぞれ4例であった。

日和見感染症がすべての年齢層で発現し（57%）、皮膚粘膜カンジダ感染症の発現率は6～11歳（12%）及び12～18歳（6%）と比較し、6歳未満（24%）で多かった。

(2) MYCS2190V2 試験（第Ⅱ相試験の継続試験）参考文献 9)

1) 試験の標題

A study of the safety, tolerance, and efficacy of long-term therapy with oral mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant recipients.

2) 実施医療機関/地域

北米4施設

3) 試験期間

1996年10月～1998年8月

4) 目的

- ①MMF長期投与の安全性と忍容性を評価する。
- ②MMF投与による長期移植腎生着と長期被験者生存状況を観察する。
- ③MMF長期投与による日和見感染と悪性腫瘍の発現を観察する。

5) 試験デザイン

非無作為化、非盲検、多施設共同

本試験は MYCC2190 試験からの継続試験であり、MYCC2190 試験に登録後 3 年間にわたり観察された。

6) 症例数

MYCC2190 試験 (40 例) からの継続を希望し、本試験の基準に合致した 33 例 (生後 3 カ月～6 歳未満 ; 7 例、6～11 歳 ; 11 例、12～18 歳 ; 15 例) が登録された。

7) 診断及び主な選択基準

MYCC2190試験を終了した、生後3カ月から18歳までの体重が5.4 kg 以上の腎移植患者

8) 治験薬の用法・用量及び投与経路

250 mg カプセル剤を使用し、MMF 23 mg/kg (上限 1.5 g) を 1 日 2 回経口投与する。

9) 評価項目

①有効性

移植腎生着、被験者生存及び拒絶反応治療のための免疫抑制剤投与

②安全性

重篤な有害事象、有害事象、悪性腫瘍、日和見感染、臨床検査値、中止例の頻度

10) 統計解析手法

安全性及び有効性のデータは記述統計量を用いて解析された。

11) 試験方法

MYCC2190試験を終了した被験者は、登録後 MMF 23 mg/kg の1日2回投与を受けた。

MYCC2190試験登録後3年間にわたり、6カ月ごとに安全性及び有効性が評価された。

12) 有効性の結果

本継続試験では登録された 33 例中 26 例が約 3 年間のプロトコルを完了し、試験期間中、死亡例及び移植腎廃絶例はなかった。拒絶反応治療のため 6 例 (18.2%) が継続試験で免疫抑制剤による治療を受けたが、透析を受けた症例はなかった。これら 6 例のうち、3 例は本継続試験に移行後初めて拒絶反応が発現し、他の 3 例は本継続試験前に実施された MYCC2190 試験においても拒絶反応が認められていた。

MYCC2190 試験を含め、参加した全 40 例において死亡例はなかったが、2 例において、本継続試験に登録前、各々腎移植後 48 日後及び 53 日後に移植腎廃絶が認められた。よって、全体の患者生存率は 100%、移植腎生着率は 95% (38/40 例) であった。

13) 薬物動態の結果

該当せず。

14) 安全性の結果

試験期間中、すべての被験者に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。

表 4-2 安全性の概略

	被験者数 (N = 33)	百分率 (%)
有害事象の発現	33	100.0

死亡	0	0.0
試験薬剤に関連あるかもしれない 又はおそらく関連ありの有害事象	11	33.3
臨床的に重篤な有害事象	4	12.1
重症有害事象	14	42.4
有害事象による中止例	3	9.1
休薬又は減量を要した有害事象	13	39.4
日和見感染	3	9.1
悪性腫瘍	1	3.0

被験者全体で高頻度に認められた有害事象は、皮膚・皮膚付属器障害（88%）、全身障害と消化管障害（それぞれ85%）、呼吸器系障害（82%）、心・血管障害と代謝・栄養障害（それぞれ79%）、血液およびリンパ系障害（67%）、特殊感覚障害（64%）、泌尿器系障害（52%）、内分泌障害（21%）、筋・骨格系障害と神経系障害（それぞれ18%）が報告された。3例が有害事象により試験を中止した。中止理由は、溶血性尿毒症症候群、単球増加症及びEBウイルス（以下、「EBV」）感染症が各1例であった。

日和見感染症は3例（9.1%）7件に発現し、その内訳はカンジダ感染症3件（カンジダ性尿路感染症1件、粘膜皮膚カンジダ症2件）、単純ヘルペスウイルス感染症2件、サイトメガロウイルス（以下、「CMV」）感染症2件（CMV性尿路感染症1例、CMV血症/症候群1例）であった。悪性腫瘍は、肝及び脾臓のB細胞リンパ腫が1例報告され、MMFとの因果関係はおそらく関連ありと評価された。

### (3) MYCS2684 試験（後期第Ⅱ相試験）<sup>参考文献10)</sup>

#### 1) 試験の標題

A two-way crossover bioequivalence study of mycophenolate mofetil oral suspension formulation and capsule formulation in healthy subjects.

#### 2) 実施医療機関/地域

北米1施設

#### 3) 試験期間

1996年7月～1996年8月

#### 4) 目的

健康成人を対象に、MMFカプセル剤に対するMMF懸濁剤の生物学的同等性について、MPAの血漿AUC及びC<sub>max</sub>に基づき評価する。

#### 5) 試験デザイン

単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2剤2期クロスオーバー

#### 6) 症例数

44例（女性；29例、男性；15例）が登録され、薬物動態の検討は42例で行われた。

7) 主な選択基準

18歳から55歳までの健康成人で本試験の趣旨を理解し文書による同意を得た者

8) 治験薬の用法・用量及び投与経路

標準製剤：MMF カプセル剤 (250 mg) 4 カプセル (1 g) を単回経口投与する。

試験製剤：MMF 懸濁剤 (200 mg/mL) 5mL (1 g) を単回経口投与する。

9) 評価項目

①有効性

評価せず。

②薬物動態

血漿中 MPA 及び血漿中 MPAG の  $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $AUC_{inf}$  及び  $AUC_{last}$

③安全性

診察、バイタルサイン、有害事象、臨床検査値

10) 統計解析手法

薬物動態パラメータは分散分析により解析された。この2期クロスオーバーデザインの分散分析には群、被験者（群別）、時期、薬剤を考慮した。対照薬（カプセル剤）に対する治験薬（懸濁剤）の薬物動態パラメータの比の90%信頼区間が80~120%（無変換パラメータ）、又は80~125%（対数変換パラメータ）にある場合を生物学的に同等であるとした。

11) 試験方法

MMF 懸濁剤 (200 mg/mL) 5 mL 又は MMF カプセル剤 (250 mg) 4カプセルをクロスオーバー法により、7日間の wash-out 期間をおいて単回経口投与した。血漿中 MPA 及び血漿中 MPAG の薬物動態を評価するため、投与直前、投与後20、30、40、50、60、75及び90分、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48及び72時間に採血を実施した。

12) 有効性の結果

評価せず。

13) 薬物動態の結果

MMF 懸濁剤及び MMF カプセル剤投与時の血漿中 MPA 及び血漿中 MPAG の薬物動態パラメータを測定し、MMF カプセル剤に対する MMF 懸濁剤の薬物動態パラメータの比（90%信頼区間）を表 4-3 に示した。この結果から、MMF 懸濁剤及び MMF カプセル剤は生物学的に同等であることが確認された。

表 4-3 MPA 及び MPAG の薬物動態パラメータの比及び 90%信頼区間（対数変換）

パラメータ	比 (A/B)	90%信頼区間	
		下限	上限
MPA			
$\ln AUC_{last}$	104.8%	102.0%	107.7%

$\ln AUC_{inf}$	102.6%	97.9%	107.6%
$\ln C_{max}$	106.3%	98.9%	114.3%
MPAG			
$\ln AUC_{last}$	107.8%	103.6%	112.2%
$\ln AUC_{inf}$	107.6%	100.6%	115.0%
$\ln C_{max}$	101.8%	96.9%	107.0%

A : 懸濁剤 B : カプセル剤

#### 14) 安全性の結果

1 回以上の治験薬を服薬したすべての被験者（44 例）を安全性解析対象とした。最も多く発現した有害事象は頭痛で（8/44 例 18.2%；懸濁剤 5 例、カプセル剤 3 例）、悪心（7/44 例 15.9%；懸濁剤 5 例、カプセル剤 2 例）がこれに続いた。本試験において重篤な有害事象は認められず、有害事象に起因する試験からの脱落もなかった。

## 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

国内外の公表文献については、開発企業においてそれぞれ以下の方法で検索され、まとめられた（検索実施日：2010 年 11 月 9 日）。

#### 《海外文献の検索》

海外文献の検索には検索エンジンとして PubMed 及び Embase を使用し、検索式及び制限条件（Limits）は以下のとおりとした。

#### PubMed

検索式：(Mycophenolate mofetil or CellCept or MMF) AND (pediatric or child) AND (renal transplantation or kidney transplantation)

検索結果：437 件

制限条件 Clinical trial：78 件

#### Embase

検索式：(Mycophenolate mofetil or CellCept or MMF) AND (pediatric or child) AND (renal transplantation or kidney transplantation)

検索結果：1,151 件

制限条件 Controlled clinical trial：80 件

本項では、日本小児腎臓病学会作成の要望書で示されていた小児腎移植患者を対象とした文

献 5 報に、今回新たに捕捉された 158 報 (PubMed 78 報、Embase 80 報) を精査し、MMF の有用性について検討されていた文献 2 報を加えた合計 7 報を重要な海外文献と考えた。なお、日本小児腎臓病学会作成の要望書に示されている 5 報のうち 4 報は、今回の PubMed 及び Embase による検索でも捕捉された。

#### 《国内文献の検索》

国内文献の検索には、検索エンジンとして医学中央雑誌刊行会のデータベースを使用し、小児腎移植患者を対象とした臨床成績を検索するため、検索条件は以下のとおりとした。

検索式：ミコフェノレート 又は セルセプト 又は MMF + 小児 + 腎移植

論文種類：症例報告は除く、原著論文、総説

その結果、13 報が捕捉され、このうちアブストラクトがあり、被験者数が 10 例以上で MMF の有用性が検討されていた 1 報を重要な国内文献と考えた。

また、薬物動態試験の公表文献について、以下の方法で検索した (検索実施日：2011年3月23日)。

#### 《海外文献の検索》

海外文献の検索には検索エンジンとして PubMed を使用し、検索式は以下のとおりとした。なお、制限条件 (Limits) はなしとした。

#### PubMed

検索式：(Mycophenolic acid or MPA) AND (pediatric or child) AND (renal transplantation or kidney transplantation) AND (pharmacokinetic or PK)

検索結果：76 件

#### 《国内文献の検索》

国内文献の検索には、検索エンジンとして医学中央雑誌刊行会のデータベースを使用し、検索条件は以下のとおりとした。

検索式：セルセプト 又は MMF 又は MPA + 小児 + 腎移植 + 薬物動態

論文種類：症例報告は除く、原著論文、総説

検索結果：なし

以上の検索式により、薬物動態に関する文献は海外で計 76 報が捕捉されたが、国内では捕捉されなかった。海外 76 報のうち、FK 併用時における MMF の開始用量について初めて検

討された海外文献 1 報を重要な文献と考えた。一方、小児の薬物動態に関する報告ではないが、CsA 併用時における MMF の薬物濃度を FK (又はシロリムス) 併用時と比較した海外文献 1 報を重要な文献と考えた。

以上本項では、重要と考えられる文献として海外文献 9 報及び国内文献 1 報の合計 10 報の概略について記載した。

1) Benfield MR, Symons JM, Bynon S, Eckhoff D, Herrin J, Harmon WE, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 1999 Feb;3(1):33-7. [参考文献11]

小児腎移植患者 67 例を対象に、移植後の導入治療として OKT3 群又は CsA 静注群に無作為に割り付け、その後 AZA 又は MMF を投与した際の効果を比較検討した (アメリカでの非盲検、二施設共同、無作為化試験)。導入治療後は、CsA とプレドニゾン併用下で、初期 31 例 (平均  $9.4 \pm 5.1$  歳) には AZA (2 mg/kg) を、続く 36 例 (平均  $10.7 \pm 5.3$  歳) には MMF (1,000 mg/m<sup>2</sup>/日) を投与した。評価時には、52 例で少なくとも移植後 1 年、15 例で 6 カ月経過していた。

初期の 6 カ月間に、MMF 群で 9/36 例 (25%)、AZA 群で 12/31 例 (39%) に少なくとも 1 回の急性拒絶反応が発現し、MMF 群で少なかったが、両群間に有意差はなかった ( $p=0.3$ )。6 及び 12 カ月目の GFR、慢性拒絶発現率も両群で同様であり、有意差はなかった。

移植後リンパ増殖性疾患 (以下、「PTLD」) 及び敗血症による死亡が MMF 群で各 1 例、AZA 群で各 2 例に認められ、生存率は MMF 群 97%、AZA 群 87%であったが、両群間に有意差はなかった ( $p=0.3$ )。移植腎機能喪失は、MMF 群で 4/36 例、AZA 群で 6/31 例に認められ、移植後 1 年目の移植腎生着率は MMF 群 89%、AZA 群 81%であったが、両群間に有意差はなかった ( $p=0.3$ )。

2) Bunchman T, Navarro M, Broyer M, Sherbotie J, Chavers B, Tönshoff B, et al. The use of mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 2001 Dec;16(12):978-84. [参考文献12]

本公表論文は、4 項にて記載した MYCS2675 試験 (第Ⅲ相試験) <sup>参考文献 8)</sup> の成績である。

3) Staskewitz A, Kirste G, Tönshoff B, Weber LT, Böswald M, Burghard R, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: results after 12 months of treatment. *Transplantation* 2001 Mar 15;71(5):638-44. [参考文献13]

18 歳以下の小児腎移植患者 65 例 (平均  $11.5 \pm 3.6$  歳) を対象に、CsA とプレドニゾン併用下で MMF 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回 (上限 2 g/日) (成人に対して 1 g を 1 日 2 回投与に相当すると過去の PK データから判断した用量) 投与した際の有効性と安全性を 1 年間にわたり検討した (ドイツでの非盲検、多施設共同、非無作為化試験)。1996 年 10 月から 1999 年 6 月まで、移植後少なくとも 6 カ月間、58 例は 12 カ月間にわたり観察した。これらの結果は、1990

年から 1996 年に初回移植手術が行われ、CsA、プレドニゾン及び AZA が投与された historical control 群 54 例（平均  $9.9 \pm 4.7$  歳、AZA 群）と比較検討した。

MMF 群の死亡例はなく、AZA 群では 3/54 例がそれぞれ移植後 1、8 及び 9 カ月に死亡し、それぞれの生存率は 100% 及び 94.4% であったが、両群に有意差はなかった。移植後 6 カ月以内の急性拒絶反応発現例は、MMF 群で 18/65 例（27.7%）、AZA 群で 32/54 例（59.3%）であり、MMF 群で有意に少なかった（ $p < 0.001$ ）。拒絶反応による移植腎廃絶が、MMF 群で 1 例、AZA 群で 7 例発現し、MMF 群で有意に少なかった（ $p < 0.05$ ）。移植後 3 及び 6 カ月のクレアチニンクリアランスは、AZA 群と比較して MMF 群で有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。

MMF 群で多く認められた有害事象は、尿路感染、呼吸器感染（鼻炎/副鼻腔炎、気管支炎、肺炎）、下痢及び白血球減少症であった。尿路感染は抗生物質で治療され、移植腎機能に影響することはない、呼吸器感染や下痢も同様であった。また、MMF 群では、移植 10 カ月後に EBV 感染を伴う PTLD が 1 例報告され、免疫抑制薬の減量により、移植腎が廃絶することなく回復した。日和見感染症について、CMV 感染関連事象<sup>1</sup>が MMF 群で 13 例に 14 回発現し、うち 3 例は CMV 症候群、2 例は CMV 性肺炎を呈した。

MMF 群で 3 剤併用療法を中止した症例は 6 例であり、うち 3 例は有害事象（持続する白血球減少症及び CMV 性肺炎）による MMF の投与中止、他の 3 例は、ステロイド抵抗性拒絶反応による CsA から FK への変更であった。

4) Jungraithmayr T, Staskewitz A, Kirste G, Böswald M, Bulla M, Burghard R, et al. Pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil-based immunosuppression without induction: results after three years. *Transplantation* 2003 Feb 27;75(4):454-61. [参考文献 14]

本文献では、参考文献 13 の試験が継続され、18 歳以下の小児腎移植患者 86 例（平均  $11.5 \pm 3.7$  歳）を対象に、生存、移植腎生着、移植腎機能、血圧、有害事象及び日和見感染症について、3 年間にわたり検討した結果について報告されている。MMF の 1 年目、2 年目及び 3 年目の 1 日投与量の中央値は、それぞれ 1,014（四分位幅：839～1,115）、965（同：704～1,056）及び 911（同：676～1,080） $\text{mg}/\text{m}^2$  と、各投与年間で有意差は認められなかった。

3 年後の生存率は、MMF 群が 98.8%（85/86 例）、AZA 群が 94.4%（51/54 例）と有意差はなかった。移植腎生着率は MMF 群が有意に高かった（MMF 群；98% vs. AZA 群；80%、 $p < 0.001$ ）。累積での急性拒絶反応発現率は、MMF 群が 47%、AZA 群が 61% であり、MMF 群で有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。血清クレアチニン値及び GFR による移植腎機能に有意差は認められなかった。降圧剤投与を必要とした患者の割合は、MMF 群が 73～81%、AZA 群が 82～84% であり、両群ともに同程度であった。

<sup>1</sup> CMV 感染関連事象は、以下の 3 つに分類され、定義されている。

①CMV 感染：臨床症状を伴わない循環白血球中 pp65 抗原陽性（1/200,000）又は PCR 陽性

②CMV 症候群：倦怠感、発熱、白血球減少症、肝酵素の一過的上昇を伴い、組織への侵襲を伴わない循環血中 pp65 抗原陽性及び/又は PCR 陽性

③CMV 感染症（CMV 性肺炎を含む）：CMV 体組織において CMV 又は CMV の DNA 検出を伴う組織侵襲性 CMV 感染



日和見感染症や悪性腫瘍を含む有害事象は、MMF 群のみで検討された。高頻度で認められた有害事象は、胃腸障害（腹痛/下痢、悪心/嘔吐）及び白血球減少症であったが、いずれの事象も3年目での新規の発現は稀であった。これらの有害事象によるMMF投与中止例は、6/86例（7%；下痢3例、白血球減少症2例、眩暈及び悪心1例）であった。悪性腫瘍の発現について、1年目に1例がPTLD（投与中止）、3年目に1例がホジキン病と診断されたが、これら2例の移植腎機能は保持されていた。日和見感染症は主にCMV関連事象であり、3例でMMF投与が中止された。CMV血症又はCMV症候群が、1年目、2年目及び3年目にそれぞれ8/69例、6/57例及び1/44例に報告された。また組織侵襲性のCMV感染症が、1年目及び2年目にそれぞれ11/69例及び2/57例に認められたが、3年目には認められなかった。他の感染症については、呼吸器系及び尿路系に集中していた。

5) Cransberg K, Cornelissen EAM, Davin J-C, Van Hoeck KJM, Lilien MR, Stijnen T, et al. Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands -- effect of the introduction of mycophenolate mofetil? *Pediatr Transplant* 2005 Feb;9(1):104-11. [参考文献15]

小児腎移植患者96例を対象に、CsAとコルチコステロイド併用下で、MMF 600 mg/m<sup>2</sup>を1日2回投与した際の急性拒絶反応抑制による移植腎生着の改善について検討した。対照として、同様にAZA等との併用療法によるhistorical control群207例（AZA群）（初回移植は1985年～1995年）を用いて比較検討した。

移植1年目の生存率は、MMF群で100%、AZA群で96%であり、有意差はなかった（p=0.07）。移植腎生着率は、MMF群で92%であり、AZA群の73%と比較して有意に高かった（p<0.0001）。拒絶反応非発現率は、MMF群で63%であり、AZA群の28%と比較して有意に高かった（p<0.001）。阻血時間、生体ドナー比率、移植前治療及び若齢ドナー等のベースラインデータについて調整処理した結果、AZA群に対するMMF群のリスク比は、移植腎生着について0.33（p=0.003）、急性拒絶反応について0.37（p<0.001）であり、いずれの発現リスクもMMF群で有意に低かった。

移植後2年間で悪性腫瘍が各群とも1例ずつ発現した。CMV感染症<sup>2</sup>はMMF群で11%、AZA群で26%と、MMF群の発現率は有意に低かった（p=0.02）。MMF群では、新たな合併症として気管支拡張症が4例にみられた。

6) 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* 2005 Apr;9(2):178-82. [参考文献16]

小児腎移植患者29例（平均13.0±0.9歳）を対象に、CsAとメチルプレドニゾン併用下でMMF 600 mg/m<sup>2</sup>を1日2回投与した際の生存、移植腎生着、移植腎機能及び成長について、5年間にわたり検討した（アルゼンチンでの非盲検、多施設共同試験）。対照として、MMF

<sup>2</sup> 臨床症状を伴うCMV感染（血漿PCR又は白血球中pp65陽性）で、ガンシクロビル静注の入院治療を実施したもの

の代わりに AZA を投与した historical control 群 29 例 (平均  $12.0 \pm 0.2$  歳、AZA 群) (移植時期は 1996 年 9 月以前) を用いて比較検討した。

MMF の用量について、初回及び最終投与量はそれぞれ  $1,039 \pm 48$  及び  $904 \pm 37 \text{mg/m}^2/\text{日}$  であった ( $p < 0.01$ )。

5 年間に、MMF 群では 1 例が死亡、2 例が慢性拒絶のため移植腎を喪失、AZA 群では 2 例が死亡、2 例が慢性拒絶、1 例が急性血管拒絶のため移植腎を喪失した。その結果、5 年後の生存・生着率は、MMF 群がそれぞれ 97% (28/29 例)・90% (26/29 例)、AZA 群がそれぞれ 93% (27/29 例)・83% (24/29 例) であり、生存・生着率ともに両群間に有意差はなかった。5 年間の急性拒絶反応は、MMF 群で 6 例 (20.6%)、AZA 群で 17 例 (58.6%) 発現し、MMF 群の発現率は AZA 群に比較して有意に低かった ( $p < 0.01$ )。急性拒絶反応の平均発現時期は、MMF 群が移植後平均  $51.6 \pm 35.8$  日、AZA 群が移植後平均  $11.5 \pm 3.4$  日と、MMF 群の発現時期が遅かったが、有意差はなかった。生検で確認された慢性拒絶反応が、MMF 群に 3 例 (10.3%)、AZA 群に 7 例 (25%) 発現したが、両群間に有意差はなかった。

移植腎機能について、クレアチニンクリアランスに関する 5 年間の検討では、MMF 群のベースラインからの変化が  $-6.0 \pm 5.1 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (有意差なし) であったのに対し、AZA 群では  $-22.2 \pm 7.6 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  ( $p < 0.02$ ) と有意に減少しており、両群間に有意差があった ( $p < 0.05$ )。

併用したメチルプレドニゾンの投与量について、MMF 群では開始時  $4.0 \pm 0.01 \text{ mg/kg/日}$ 、5 年後  $0.14 \pm 0.006 \text{ mg/kg/日}$ 、AZA 群では開始時  $4.0 \pm 0.01 \text{ mg/kg/日}$ 、5 年後  $0.18 \pm 0.001 \text{ mg/kg/日}$  と、両群ともに有意に減少した ( $p < 0.01$ )。また、試験期間中に思春期前 (Tanner stage I) の状態であった被験者のうち、MMF 群 (9 例) 及び AZA 群 (11 例) の身長について、ベースラインから 5 年後の差 ( $\Delta$  Height SDS) はそれぞれ  $0.3 \pm 0.4$  SDS 及び AZA 群では  $-0.8 \pm 0.2$  SDS であり、MMF 群で有意な伸長がみられた ( $p < 0.05$ )。

有害事象について、MMF 群では下痢が最も多かった (37%)。CMV 感染の発現率は両群ともに 10.3% であった。悪性腫瘍が MMF 群で 2 年目に 1 例 (PTLD)、AZA 群で 3 年目に 1 例 (乳がん) 発現したが、2 例とも腎機能は保持されていた。MMF 群で PTLD を認めた 1 例は 6 カ月間で MMF 投与量を 50% 減量したが、5 年間で MMF の投与を中止した症例はなかった。

7) Cransberg K, Cornelissen M, Lilien M, Van Hoeck K, Davin JC, Nauta J. Maintenance immunosuppression with mycophenolate mofetil and corticosteroids in pediatric kidney transplantation: temporary benefit but not without risk. *Transplantation* 2007 Apr 27;83(8):1041-7. [参考文献 17]

腎移植後 1 年を経過し、プレドニゾン、CsA 及び MMF の 3 剤併用の免疫抑制療法下でステロイド感受性の急性拒絶反応を発現しなかった小児腎移植患者 44 例を対象に、CsA 又は MMF の一方を無作為に中止して MMF 群 ( $600 \text{ mg/m}^2$  1 日 2 回) (21 例) 又は CsA 群 (トラフ値  $100 \sim 150 \mu\text{g/L}$ ) (23 例) とし、プレドニゾンを 2 倍に増量して 2 年間観察し比較した (オランダでの非盲検、多施設共同、無作為化試験)。MMF 群では治療不全により 3 例、CsA

群では急性拒絶反応発現により 1 例、治療不全により 4 例が除外され、2 年後の症例数は各群 18 例であった。

2 年間で両群とも死亡例はなかったが、2 年目に MMF 群の 2 例に急性拒絶反応が発現し、そのうち 1 例が慢性拒絶反応のため移植腎機能を喪失し、もう 1 例では移植腎機能の低下がみられた。腎機能維持に関し、GFR が 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上減少しなかった患者の割合は、MMF 群が 71%、CsA 群が 27%と、MMF 群で有意に高かった (p= 0.0197)。血圧に関しては、両群間で有意差はみられなかった。コレステロール値は、1 年目において、CsA 群 (+6%) に対し、MMF 群 (-16%) では有意に低下したが (p=0.002)、2 年目では有意差はなかった。トリグリセリド値及びヘモグロビン値は、両群間で有意差はなかった。

8) 相川厚, 長谷川昭. MMF その幕開けから5年を迎えて 小児腎移植症例における MMF 今日の移植. 2004 Jul;17(4):536-42. [参考文献18]

16 歳未満の小児腎移植患者を対象に、CsA 又は FK、メチルプレドニゾン及びバシリキシマブ併用下で MMF を投与した際の、短期的な有効性及び安全性について検討した。2002 年 3 月から 2004 年 4 月までに腎移植を受けた 15 例のうち、移植後早期に嘔気及び下痢にて MMF を中止した 2 例を除く 2~15 歳 (平均 96.4 カ月) の 13 例を対象とした。血液型適合の 10 例では MMF 600~800 mg/m<sup>2</sup>/日を術前日から、血液型不適合の 3 例では MMF 250~500 mg/m<sup>2</sup>/日を DFPP (二重ろ過血漿分離交換) 施行日から投与した。

術後 2 カ月~2 年 3 カ月 (平均 1 年 4 カ月) の経過観察期間における生存及び移植腎生着率は、いずれも 100%であった。13 例中 1 例は、繰り返す CMV 感染症のため、7 カ月後に MMF を中止した。臨床的急性拒絶反応は 2/13 例 (15.4%) に認められた。

術前の CMV 抗体陰性例は 8/13 例 (62%) であり、うち 5 例 (63%) は CMV antigenemia が陽性となった。さらにその 5 例中 4 例では発熱等の臨床症状が発現し、ガンシクロビルの治療を要した。間質性肺炎などの重症感染症や PTLD は発現しなかったが、帯状疱疹が 2 例、急性咽頭炎が 1 例、B 型インフルエンザによる咽頭炎が 1 例、尿路感染症が 1 例に認められた。平均血清クレアチニン値は 0.47 ± 0.19 mg/dL であり、蛋白尿はいずれの症例でも認められなかった。

併用したステロイドが中止された症例は 5/13 例 (38.5%)、隔日投与となった症例は 3/13 例 (23.1%) であり、術後 1 年での catch up growth が 7/13 例 (53.8%) に認められた。

9) Filler G, Foster J, Berard R, Mai I, Lepage N. Age-dependency of mycophenolate mofetil dosing in combination with tacrolimus after pediatric renal transplantation. Transplant Proc. 2004 Jun;36(5):1327-31. [参考文献19]

小児腎移植患者における FK 併用時の MMF の用量について、主に青年期の患者について検討された過去の試験結果に基づき、CsA 併用時よりも低用量である 1 回 250 mg/m<sup>2</sup>、1 日 2 回投与が提唱されてきた。しかしながら、幼児にこの用量が投与された場合、MPA の AUC が低値となることから、FK 併用下で固定用量の MMF を小児腎移植患者に投与した時の PK プ

ロファイルについて、年齢との関係に注目し、レトロスペクティブに評価した。移植後 3 カ月以上 FK と MMF の併用療法を行っていた患者（年齢：中央値 11.6 歳、範囲 1.8～20.7 歳）（27 例、そのうち 10 例は CsA から FK への変更例）に対して、移植後 299 日（中央値、範囲 24～3424 日）における MMF の薬物動態と投与量を評価した。MMF の用量は正規分布ではなかったが、投与量の中央値は 549 mg/m<sup>2</sup>/日（146～1,413 mg/m<sup>2</sup>/日）、AUC（0-12h を 10 ポイントの採血で評価）の中央値は 49.8 μg·h/mL（26.7～156.0 μg·h/mL）であった。MPA の AUC が 60 μg·h/mL を示す MMF の投与量（mg/m<sup>2</sup> 及び mg/kg）を first order PK modeling により算出した結果、年齢との間に負の相関がみられた（それぞれ  $r^2=0.29$  ;  $p=0.0038$ 、 $r^2=0.58$  ;  $p<0.001$ ）。この傾向は、CsA から FK への変更例でも同様であり、MMF の必要量は 2 歳時の 1 回 500 mg/m<sup>2</sup> から青年期の 250 mg/m<sup>2</sup> へと年齢に伴い減少した。さらに、用量補正した MPA の AUC 及び見かけのクリアランスは、年齢を考慮した上でも個体間変動が大きかった。以上から、FK 併用時の MMF の用量について、幼児では青年期の小児と比較し高用量が必要と考えられる。また、小児における FK と MMF の併用療法では、薬物動態の個体差が大きいことが知られている FK と同様、MMF についても薬物動態のモニタリングが推奨される。

1 0) Grinyo JM, Ekberg H, Mamelok RD, Oppenheimer F, Sanchez-Plumed J, Gentil MA, et al. The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients receiving standard-dose or low-dose cyclosporine, low-dose tacrolimus or low-dose sirolimus: the Symphony pharmacokinetic substudy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jul;24(7):2269-76. [参考文献20]

成人腎移植患者（83 例）を対象とした多施設共同非盲検試験において、コルチコステロイド及び CNI 併用下での MMF（2 g/日）投与時の薬物動態について検討した。CNI として、標準用量の CsA（S-CsA ; 17 例）、低用量の CsA（L-CsA ; 21 例）、低用量の FK（20 例）又は低用量のシロリムス（SRL ; 25 例）が用いられ、4 群における投与開始 7 日、1 カ月及び 3 カ月後の MPA 及び MPAG の AUC<sub>0-12h</sub> が測定された。その結果、MPA について、7 日後は L-CsA 群、FK 群及び SRL 群で、1 カ月後は FK 群及び SRL 群で、3 カ月後は SRL 群でそれぞれ S-CsA 群と比較し統計学的に有意な高値を示した（ $p<0.05$ ）。3 カ月後の MPA について、FK 群では有意ではなかったが、S-CsA 群と比較して高値を示した。遊離型 MPA について、7 日後に FK 群及び SRL 群で S-CsA 群と比較し有意な高値を示した（ $p<0.05$ ）。MPA 及び遊離型 MPA について、7 日後は FK 群で、1 カ月後は FK 群及び SRL 群で、それぞれ L-CsA 群と比較し有意な高値を示した（ $p<0.05$ ）。一方、MPAG 及び acyl-glucuronide は、1 カ月後において S-CsA 群と比較し他の 3 群で有意に低値を示し（ $p<0.05$ ）、acyl-glucuronide については 3 カ月後も同様に有意であった（ $p<0.05$ ）。MPAG に対する MPA の比（MPA/MPAG）について、7 日後及び 1 カ月後は S-CsA 群と比較し、他の 3 群で有意に高値を示し（ $p<0.05$ ）、3 カ月後は、FK 群及び SRL 群で有意に高値を示した（ $p<0.05$ ）。以上の成績より、成人の腎移植患者に対する MMF（2 g/日）の投与において、CsA 併用時には、FK 又は SRL と比較して MPA 及び遊離型 MPA 曝露量が低下する。

なお、臓器移植における MMF 投与時の TDM 実施の必要性について、2008 年、The Transplantation Society による consensus meeting が開催され、以下の報告書が作成されている。

Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Feb;5(2):341-58. [参考文献 21]

MPA の TDM について、いくつかのプロスペクティブな臨床試験において有用性が検討されているが、相反する結果が得られていることから、MPA の薬物動態について最新のエビデンスについて情報提供する目的で本会議が開催された。

小児の臓器移植において、初期の臨床試験成績 (CsA 併用下) に基づき 1,200 mg/m<sup>2</sup>/日の用量が設定され、さらに FK 併用又は CNI 非併用時には 900 mg/m<sup>2</sup>/日が推奨されていた。しかしながら、近年、CsA 併用下で MMF (1,200 mg/m<sup>2</sup>/日) を投与した場合においても、移植後早期には 60% の患者で目安となる MPA 曝露量を下回ることが示唆されている。適切な免疫抑制効果を得るためには、移植後 2~4 週間の初期用量をより高用量とする必要があり、CsA 併用時には 1,800 mg/m<sup>2</sup>/日、FK 併用時には 1,200 mg/m<sup>2</sup>/日を提案する報告もある。安全性の観点では、特に 6 歳未満の小児において安全性プロファイルが成人と若干異なり、13~16% の患者で消化管障害又は骨髄抑制の副作用により減量又は休薬が必要になる。遊離型 MPA の AUC が 0.4 mg·h/L を超えると、白血球減少症や重症感染症のリスクが増加することが知られており、血中濃度のモニタリングが有用な可能性がある。MPA の AUC について、移植後早期の有効性 (急性拒絶反応の抑制) との関連が認められるが、副作用発現との関連はそれほど明確ではない。また、維持期の免疫抑制療法における TDM の必要性は明確でなく、現在のエビデンスからは日常的な実施は推奨されない。さらに、移植臓器の生着率及び生存率に対する TDM の有用性について、直接示唆するエビデンスはない。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Zimmerhackl LB, Wiesmayr S, Kirste G, Jungraithmayr T. Mycophenolate mofetil (Cellcept) in pediatric renal transplantation. Transplant Proc 2006 Sep;38(7):2038-40. [参考文献 22]

MMF は約 10 年前から小児腎移植患者に使用されてきた。小児を対象とするいくつかの臨床試験において、ステロイドと CNI による標準的な免疫抑制療法と併用することで、MMF は移植腎生着率の改善や移植腎機能の改善に寄与した。ステロイドや CNI は、小児の成長、血圧、糖代謝への悪影響や美容上の副作用が懸念されている。MMF を併用することで拒絶反応発現を増加させることなく、CNI の減量が可能となり、血圧や腎機能が改善する。また、CNI やステロイドの使用を回避する治療計画が臨床的な改善を示すという情報も蓄積されている。最近の報告では、CNI やステロイドの代わりに抗 IL-2 レセプター抗体や mammalian target of rapamycin (mTOR) 抑制薬を用いる導入療法との併用が、小児においても良好な成績を示している。したがって、MMF は小児腎移植における免疫抑制療法の中心的な役割を担っている。

2) Ettenger R, Sarwal MM. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S201-10. [参考文献 23]

1990年代後半の臨床試験において、小児腎移植患者における MMF の安全性及び有効性が示され、MMF は小児腎移植領域で早期に容認されるに至った。2004年の NAPRTCS のデータでは、その時期に小児腎移植患者における急性拒絶反応が大きく改善されている可能性が示されており、MMF 使用などの免疫抑制療法の改良が重要な役割を果たしたことは疑う余地がない。最近の小児腎移植では、併用される CNI として、FK の使用が CsA を追いついている一方、CNI やステロイドの使用を回避する治療法が増加している。このような新しい治療法による新たな成績が報告され、MMF がこれらの免疫抑制療法の成功に、重要な役割を果たすであろうことが示唆されている。

なお、小児腎移植患者における MMF の用量について、以下の内容が記載されている。

米国で 1994 年に開始され、CsA 及びプレドニゾンの併用下で MMF が投与された臨床試験の結果から、成人における MPA の至適  $AUC_{0-12}$  (およそ  $30 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) に近い血中濃度が得られる用量として、1回  $600 \text{ mg/m}^2$ 、1日2回の開始用量が設定された。その後の検討により、一般的に、CsA を併用しない小児患者 (CsA が FK に変更された場合を含む) では、MMF の開始用量を 1回  $300\sim 450 \text{ mg/m}^2$ 、1日2回とするべきである。

また、特に腎機能及び/又は血中アルブミン値が低下した小児患者において、MPA 曝露量の TDM が必要である可能性があり、TDM の有用性を検証するデータが必要である旨が記載されている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Morris PJ, Knechtle SJ. *Kidney transplantation in children*. In: *Kidney transplantation principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.599-629. [参考文献24]

以下は、Chapter 35 *Kidney Transplantation in Children* (p599～629) から抜粋した要約である。

<p614 : 免疫抑制薬使用法と薬剤>

2003年の NAPRTCS の報告では、約 80%の腎移植患者が移植後 6 カ月間は 3 剤併用免疫抑制療法を受けていた。今日、小児腎移植を行う多くの施設では、CNI (CsA 又は FK)、ステロイド及び補助的免疫抑制薬として核酸合成阻害薬 (AZA、シロリムス又は MMF) を併用する免疫抑制療法が行われている。MMF は、米国の小児腎移植患者の 3 分の 2 以上で使用されているが、シロリムスは 10～15%、AZA は約 2%の使用にすぎない。

<p617 : 免疫抑制薬使用法と薬剤～補助的免疫抑制薬～MMF>

MMF は、米国の小児腎移植患者の 3 分の 2 以上で、初期の維持免疫抑制療法薬の 1 剤として使用されている。2002 年、小児移植患者における MMF の使用は 2%以下であったが、現在は AZA から大きく置き換わっている。MMF が小児腎移植患者において一般的に汎用される

理由は多い。小児腎移植患者 100 例に対する MMF、CsA 及びプレドニゾンの 3 剤併用による多施設国際共同オープン試験では、移植後 6 カ月の急性拒絶反応発現率は 25%、その後 6 カ月の発現率増加は 4%であった。他のデータも踏まえ、CsA 及びコルチコステロイド併用下で MMF を用いた際の急性拒絶反応発現率は約 20~30%である。MMF を FK 及び/又は抗 IL-2 レセプター抗体と併用した際の拒絶反応発現率は、通常より低率である。また、多くの施設では、移植後のステロイドの用量を低下させるために、MMF の投与が推奨されている。さらに、MMF とシロリムス及びコルチコステロイドの併用により、CNI の使用を回避する療法の有用性が証明されている。

MMF は腎毒性、脂質異常症及び肝毒性がない点においても有用である。小児で懸念される MMF の副作用は、成人と同様に胃腸障害及び血液毒性である。

小児における MMF (MPA) の TDM の実施については、現時点の定量では個体間及び個体内変動が大きいことから議論があるが、併用する免疫抑制薬により MPA の  $AUC_{0-12}$  が変化することから、MMF の用量について重要な指針が示されている。CsA 併用時、MPA の  $AUC_{0-12}$  は、20~40%低下する。一般的に小児腎移植患者に対する CsA 併用時の MMF 開始用量は、1 回 600 mg/m<sup>2</sup>、1 日 2 回、FK 併用時又は CNI を併用しない場合は 1 回 300~400 mg/m<sup>2</sup>、1 日 2 回である。MMF と FK など他の免疫抑制薬との併用時の用量に関する指針は未だ明確ではない。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems). Nephrol Dial Transplant 2002;17 Suppl 4:55-8. [参考文献25]

ガイドライン G: 移植患者における免疫抑制薬の薬物動態は、成人と小児で異なる場合がある。したがって、適切な用量の把握のため、薬物のモニタリングが必須である。

ガイドライン G に対する注釈: 小児における個別の薬物動態プロファイルが有用であることを示すいくつかの論拠がある。体の小さな小児では、移植された腸、肝臓及び腎臓における薬物代謝の成熟に伴い、分布容積が増加するためである。FK あるいは MMF を用いた新しい免疫抑制療法により、小児において重要な問題であるステロイドの離脱が達成される可能性がある。

2) Karen M, Donald MS. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 2008 Annual Report. Boston: NAPRTCS Administrative Office; 2008. p.3-3. [参考文献26]

本報告書は、北米のレジストリに登録されたデータをまとめたものであり、小児腎移植患者における免疫抑制薬の使用実態について、以下に記載した。

MMF と FK の導入によって、プレドニゾン、FK 及び MMF の 3 剤併用による免疫抑制療法が広まり、2005~2007 年にかけて、生体腎移植では 60%、献腎移植では 65%の患者に用いら

れている。MMF の用量の中央値は、初回投与時及び移植後 30 日で 873.41 及び 902.43 mg/m<sup>2</sup>/日であった。CsA と比較し、FK との併用ではステロイド及び MMF は低用量となる。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦における MMF の開発経緯について、開発予定企業（セルセプトカプセル 250 の製造販売企業）は以下のように説明した。腎移植後の難治性拒絶反応の治療の効能・効果について、1994 年 7 月に希少疾病用医薬品の指定を受け、1999 年 9 月に製造販売承認された。2000 年 12 月には腎移植における拒絶反応の抑制、また 2003 年 1 月には心・肝・肺移植における拒絶反応の抑制、さらに 2005 年 2 月には膵移植における拒絶反応の抑制の効能・効果で承認を受けている。しかしながら、腎移植における拒絶反応の抑制の効能・効果について、要望事項である小児を対象とした開発はこれまで行っていない。その主な理由として十分なエビデンスを示す無作為化比較試験を行うには本邦の小児腎移植患者数が極めて少ないことがあげられる。

MMF 製剤の剤形について、海外では小児用の懸濁剤が承認され、使用されている。一方、国内製剤はセルセプトカプセル 250 のみであり、カプセル剤の服用が困難な低年齢の小児患者に対しては、調剤により対応されている。国内における MMF 懸濁剤の導入について、開発予定企業からは、薬剤供給元であるスイスのロシュ社とも協議の上、当該公知申請とは別途、その可否及び時期を検討する予定との見解が提出された。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議は、国内における今後の移植医療の環境も勘案し、小児への投与における MMF 製剤の品質確保及び適正な治療環境の保持のため、小児用製剤の国内開発については引き続き検討の上、対応されることが望ましいと考える。

### （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

上述のとおり、国内において要望内容に係る開発はこれまで未実施であり、臨床試験成績はない。

わが国での小児腎移植における MMF 使用実態や用法・用量を検討するため、平成 17 年度から、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-一般-002)（主任研究者：飯島一誠）（以下、「厚生労働科学研究」）が立ち上がり、多施設臨床試験が行われた。また、セルセプトカプセル 250 の製造販売後に得られた臨床使用実態について、開発予定企業により提示された。

1) 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[参考文献 27]

本試験は、2007 年 3 月から 2008 年 9 月まで実施した。国内の小児腎移植患者 25 例（6 歳



未満；7例、6歳以上12歳未満；7例、12歳以上；11例、平均9.8歳、2.7～17.3歳）を対象に、ステロイドとCsA又はFK併用下でのMMFの有効性、安全性及び薬物動態を1年間にわたり検討した（多施設共同、非盲検試験）。MMFの用量は600～1,200 mg/m<sup>2</sup>/日（最高2,000 mg/日）分2、連日経口又は胃管などによる経管投与とした。有効性及び安全性に関する結果は、海外第Ⅲ相試験<sup>参考文献12)</sup>（CsAとコルチコステロイド併用下のMMF投与）における小児腎移植患者及び国内第Ⅲ相試験<sup>参考文献28)</sup>における成人腎移植患者とhistoricalに比較検討した。

MMFの平均投与量は655.0 mg/m<sup>2</sup>/日（中央値682.6 mg/m<sup>2</sup>/日、232.8～1,127.8 mg/m<sup>2</sup>/日、1日最大投与量は1,500 mg）であり、規定投与量の下限であった。なお、本試験ではgrade 2以上の有害事象発現時には、医師が必要と判断した場合はMMFを減量又は休薬することとされており、6例で減量、11例で休薬が行われた。減量及び休薬が行われなかった8例の平均投与量は841.0 mg/m<sup>2</sup>/日（中央値813.5 mg/m<sup>2</sup>/日、625.0～1,127.8 mg/m<sup>2</sup>/日）であった。併用された免疫抑制薬について、MMF開始時のCNIの内訳は、FKが76.0%（19/25例）、CsAが24.0%（6/25例）であり、試験中にFK併用例のうち2例がCsAに変更された。バシリキシマブによる導入治療は73.0%（18/25例）で行われ、ステロイド薬はMMF投与後1カ月時に終了された1例を除き、MMF投与期間中、漸減され併用されていた。

#### <有効性>

主要評価項目である移植後6カ月の拒絶反応発現率は24%（6/25例）で、症例数設計に用いた閾値（35%；p=0.173）、既存対照（海外小児腎移植患者；25%、p=0.561、国内成人腎移植患者；35%、p=0.173）のいずれとの比較でも有意差は認められなかった。年齢層別の拒絶反応発現率について、6歳未満は28.6%（2/7例）、6～12歳未満は14.3%（1/7例）、12歳以上は27.3%（3/11例）であった。なお、拒絶反応を認めた症例の投与開始時の用量は、6歳未満の2例（2.7歳及び5.2歳）がそれぞれ400 mg/日、6～12歳未満の1例（9.1歳）が600 mg/日、12歳以上の3例（13.9歳、15.8歳及び17.2歳）がそれぞれ1,200 mg/日、1,500 mg/日及び1,500 mg/日であった。腎移植後1年の移植腎生着率は100%で、症例数設計に用いた閾値（85%）を有意に上回った（P=0.017）。また、移植後1年の生存率は100%であった。

#### <安全性>

有害事象は52件、68%（17/25例）に発現し、そのうち重篤なものは2例2件（イレウス：1例1件、CMV血症<sup>3</sup>：1例1件）で、いずれもMMFとの因果関係ありと判定されたが、休薬（それぞれ84及び42日間）により軽快し、MMFの投与が再開された。副作用は30件、64%（16/25例）であった。CMV感染に関連した副作用が43.3%（13/30件）と最多であったが、いずれも抗ウイルス薬の投与やMMFの減量又は休薬により軽快・消失した。その他の感染症及び寄生虫症としては、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%が認められた。消化器症状及び骨髄抑制関連の副作用として、下痢10%

<sup>3</sup> アンチゲネミア法で陽性だが特異的所見のないもの

(3/30 件)、イレウス 3.3%、好中球減少症 6.7%、貧血 3.3%が認められた。海外第Ⅲ相試験と比較して発現頻度は低かったが、イレウスでは MMF の休薬及び入院治療を要し、骨髄抑制の副作用が認められた 3 件では grade 2 が 1 件、 grade 4 が 2 件と重症度が高かった。MMF 投与を中止した症例は 2 例で、中止理由はいずれも有害事象（下痢、下痢と CMV の持続感染後の EBV 感染）であったが、中止後に 2 例とも軽快した。

#### <薬物動態>

MMF 投与開始後 3 カ月時における MPA の AUC<sub>0-12</sub> 及び投与開始後 7~14 日、3 カ月、9 カ月時における推定 AUC<sub>0-12</sub>（表 6-1）について、海外第Ⅲ相試験と同じ 1 回投与量 600 mg/m<sup>2</sup> に換算した。3 カ月時の AUC<sub>0-12</sub>（15 例の平均）は 48.7±27.6 µg・hr/mL であり、国内の成人腎移植患者を対象とした前期第Ⅱ相試験<sup>参考文献 29</sup>における MMF（2,000 mg/日；成人における推奨用量）投与開始後 21 日目の MPA の AUC<sub>0-12</sub>（48.8±16.4 µg・hr/mL）とほぼ同様であった。国内小児 15 例における MPA の AUC<sub>0-12</sub> と MMF 投与量との直線的用量関係は認められなかった。また、腎移植後 6 カ月時に拒絶反応を発現しなかった症例（10 例）及び発現した症例（5 例）における MPA の AUC<sub>0-12</sub> はそれぞれ 50.95 及び 41.30 µg・hr/mL であり、MPA の AUC<sub>0-12</sub> と腎移植後 6 カ月までの拒絶反応の有無に、有意な関連は認められなかった。さらに、推定 AUC<sub>0-12</sub> の経時的推移について、MMF 投与開始後 3 カ月以降の値がそれ以前の値よりも高値となり、海外第Ⅲ相試験と同様の特徴がみられた。一方、9 カ月時の推定 AUC<sub>0-12</sub> は海外第Ⅲ相試験と比較して低値だった。

表 6-1 測定時期別の推定 AUC<sub>0-12</sub>

( ) 内は症例数

測定時期 (MMF 投与開始からの期間)	推定 AUC <sub>0-12</sub> (µg・hr/mL)		
	本試験	米國小兒腎移植患者の臨床試験	
7~14 日	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)
3 カ月	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)
9 カ月	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)

#### 2) セルセプトカプセル 250 市販後調査等から得られた臨床使用実態

セルセプトカプセル 250（本項では以下、「本剤」）は、1999 年の初回承認後に再審査期間として 10 年が指定され、2009 年 9 月 21 日に再審査期間が終了した。2009 年 12 月 17 日に市販後調査の結果を再審査申請資料として規制当局に提出し、2010 年 10 月 1 日付で「腎移植

後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）」「腎移植における拒絶反応の抑制」について、薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当せず、効能・効果及び用法・用量において、変更の必要はないとの再審査結果を得ている。なお、現在の添付文書の使用上の注意「7. 小児等への投与」の欄には、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旨を記載し、注意喚起している。

本項では、再審査申請資料の特別調査（他の免疫抑制薬との併用時及び長期投与での安全性の情報を踏まえた調査）の結果より15歳未満の小児に関する成績について記載する。対象は「腎移植における拒絶反応の抑制」（追加承認効能）を使用理由として本剤を新規に投与された症例である。

#### <症例構成に関する事項>

全体の登録症例507例のうち、427例の調査票を収集した。426例を安全性解析対象症例とし、410例を有効性解析対象症例とした。このうち、15歳未満の小児の解析対象例は、安全性及び有効性ともに40例（2歳未満；1例、2歳以上6歳未満；8例、6歳以上12歳未満；19例、12歳以上；12例、平均8.8歳、1～14歳）であった。

#### <安全性>

安全性解析対象症例426例における副作用発現症例率は、15歳以上65歳未満（成人）で67.1%（253/377例）、15歳未満（小児）で57.5%（23/40例）、65歳以上（高齢者）で16.7%（1/6例）であり、小児及び高齢者において、成人より高い副作用の発現はみられなかった。

小児で発現した副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない副作用は、褥瘡性潰瘍及び耳下腺腫大であった。褥瘡性潰瘍は重篤で、本剤休薬にて軽快した。本剤以外の要因として、合併症である脊髄炎の影響があった。耳下腺腫大は非重篤で、本剤投与継続にて軽快した。本剤以外にFK及びメチルプレドニゾロンの影響もあった。以上のことより、小児に発現した副作用のほとんどが「使用上の注意」から予測できる副作用であり、予測できない副作用については適切な処置により対応可能であり、本剤以外の影響もあったことから、現段階では特段の対応は必要ないと判断した。

安全性解析対象症例426例における主な副作用（副作用発現症例率5%以上）は、CMV感染20.9%（89/426例）、下痢12.2%（52/426例）、白血球数減少7.5%（32/426例）、貧血5.6%（24/426例）であった。

#### ① CMV感染関連事象

CMV感染の他にCMV性肺炎、CMV性脈絡網膜炎、CMV性胃炎、CMV性小腸炎、CMV血症、CMV抗原陽性、CMV検査を含めて、CMV感染関連事象として検討した。

CMV感染関連事象を発現した症例は111例であり、うち小児の発現率は32.5%（13/40例）、小児以外は25.4%（98/386例）であった（ $p=0.3294$ ）。小児における本剤の処置は、継続が最も多かった。小児以外における本剤の処置についても、継続が最も多かった。

#### ② 下痢

下痢を発現した症例は 52 例であり、うち小児の発現率は 10.0%(4/40 例)、小児以外は 12.4% (48/386 例) であった (p=0.6543)。小児における本剤の処置は、継続 3 件及び減量 2 件であった。小児以外における本剤の処置は、継続が最も多かった。

### ③ 白血球数減少関連事象

白血球数減少の他に白血球減少症を含めて、白血球数減少関連事象として検討した。

白血球数減少関連事象を発現した症例は 34 例であり、うち小児の発現率は 5.0% (2/40 例)、小児以外は 8.3% (32/386 例) であった (p=0.4648)。小児における本剤の処置は、すべて減量であった。小児以外における本剤の処置は、中止が最も多かった。

### ④ 貧血

貧血を発現した症例は 24 例であり、うち小児の発現率は 5.0% (2/40 例)、小児以外は 5.7% (22/386 例) であった (p=0.8551)。

### <有効性>

有効性解析対象例 410 例における拒絶反応発現症例率 (以下、拒絶反応発現率) は、15 歳未満の症例 52.5% (21/40 例)、65 歳以上の症例 33.3% (2/6 例)、15 歳以上 65 歳未満の症例 23.9% (87/364 例) の順に高く、有意差が認められた (p=0.0005)。

小児における拒絶反応は、21 症例に 36 件認められた。年齢層別の拒絶反応発現率は、2 歳未満 100.0% (1/1 例)、2 歳以上 6 歳未満 75.0% (6/8 例)、6 歳以上 12 歳未満 47.4% (9/19 例)、12 歳以上 41.7% (5/12 例) であった。拒絶反応の程度は、高度 1 件、中等度 4 件、軽度 31 件であり、ほとんどが軽度であった。移植腎廃絶症例及び死亡例はなかった。

小児について、投与開始後約 1 年間の新規調査票における 1 日平均投与量別及び 1 日最大投与量別の拒絶反応発現率を検討したところ、1 日平均投与量、1 日最大投与量ともに投与量が少ないほど拒絶反応発現率が高くなっていた (表 6-2)。

表 6-2 小児の新規調査票における 1 日平均投与量及び最大投与量別拒絶反応発現率

15 歳未満	本剤投与量 (mg)	症例数	拒絶反応 発現症例数	拒絶反応 発現率 (%)
1 日平均投与量	① ≤500 mg	16	10	62.5
	② 500 mg< ≤1,000 mg	20	9	45.0
	③ 1,000 mg< ≤1,500 mg	4	2	50.0
1 日最大投与量	① ≤500 mg	16	10	62.5
	② 500 mg< ≤1,000 mg	19	9	47.4
	③ 1,000 mg< ≤1,500 mg	3	1	33.3
	④ 1,500 mg< ≤2,000 mg	2	1	50.0

年齢層毎の 1 日平均投与量別拒絶反応発現率は、2 歳未満では①100.0% (1/1 例)、2 歳以上 6 歳未満では①71.4% (5/7 例)、②100.0% (1/1 例)、6 歳以上 12 歳未満では①50.0% (4/8 例)、②40.0% (4/10 例)、③100.0% (1/1 例)、12 歳以上では②44.4% (4/9 例)、③33.33% (1/3 例) であった。

年齢層毎の1日最大投与量別拒絶反応発現率は、2歳未満では①100.0% (1/1例)、2歳以上6歳未満では①71.4% (5/7例)、②100.0% (1/1例)、6歳以上12歳未満では①50.0% (4/8例)、②40.0% (4/10例)、③100.0% (1/1例)、12歳以上では②50.0% (4/8例)、③0.0% (0/2例)、④50.0% (1/2例)であった。

#### <用法・用量>

本特別調査においては、表6-2に示すように、小児の1日平均投与量は、36/40例が1,000mg以下であり、1日最大投与量も1,000mg以下の症例が35/40例と多かった。本剤の「腎移植における拒絶反応の抑制」の用法・用量は、「通常成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする」と定められており、年齢により通常用量(1日投与量として2,000mg)からの減量が行われたと推察される。本特別調査の小児症例における初日投与量について体重及び性別から推定される近似体表面積を用いて概算したところ、600mg/m<sup>2</sup>未満;3例、600mg/m<sup>2</sup>以上1,200mg/m<sup>2</sup>以下;27例、1,200mg/m<sup>2</sup>超え;2例(体重不明の8例を除く)とほぼ600~1,200mg/m<sup>2</sup>(1回の投与量はほぼ300~600mg/m<sup>2</sup>)の範囲内であった。近似体表面積当たりの初日投与量別拒絶反応発現率は、600mg/m<sup>2</sup>未満は66.7%(2/3例)、600mg/m<sup>2</sup>以上1,200mg/m<sup>2</sup>以下は48.1%(13/27例)(600mg/m<sup>2</sup>以上800mg/m<sup>2</sup>以下は47.4%(9/19例)、800mg/m<sup>2</sup>超え1,000mg/m<sup>2</sup>以下は57.1%(4/7例)、1,000mg/m<sup>2</sup>超え1,200mg/m<sup>2</sup>以下は0.0%(0/1例))、1,200mg/m<sup>2</sup>超えは50.0%(1/2例)であった。

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外では総計約1,500例の成人を対象として、腎移植後の拒絶反応の抑制を目的とした、AZA又はプラセボを対照薬とする二重盲検比較試験が実施され、その結果、いずれの比較試験においても有意に拒絶反応の抑制効果を有することが確認された。1995年に米国で腎移植患者における拒絶反応の抑制薬として承認されて以来、現在までに100を越える国と地域で承認されている。

小児の腎移植における外国人のエビデンスとしては、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」で示したように、欧米で実施された第Ⅲ相試験(MYCS2675試験)があげられる。本試験において、小児100例にMMF懸濁剤を1回600mg/m<sup>2</sup>、1日2回、3年間経口投与した時の拒絶反応発現率は30%であり、6歳未満の年齢層でより低かった。移植後3年の移植腎生着率は93%であった。この第Ⅲ相試験成績により、2000~2001年、欧米において小児の用法・用量が承認された。また、移植医療の特殊性から小児領域での大規模な臨床試験は少ないが、海外では短期及び長期にわたるMMFの有効性について、複数の検討がなされている。具体的に、海外の公表論文では、MMF投与下での小児腎移植における有効性について、拒絶反応発現率、移植腎生着率、生存率及び移植腎機能等は、AZA投与下に比較して、少なくとも同等あるいは有意

に優れた効果を示すことが報告されている<sup>参考文献11, 13~16</sup>（参考文献13~16の AZA 群は historical control）。これらの報告における MMF の用法・用量は、ほとんどが1回600 mg/m<sup>2</sup>を1日2回経口投与するレジメンであった。さらに、海外の教科書、ガイドライン及び報告書<sup>参考文献24~26</sup>でも、小児腎移植に対する MMF の免疫抑制療法が記載されている。以上のことから、小児腎移植における MMF の有効性に関するエビデンスは十分に集積されており、海外では成人と同様に標準的治療薬の1つとして位置づけられている。

一方、国内では、腎移植における拒絶反応の抑制の効能・効果について、小児に対する用法・用量は確立していない。しかしながら、実際には多くの小児腎移植患者に MMF が使用されており、国内のエビデンスがないまま適応外使用されている。このような課題を解決するために、平成 17 年に厚生労働科学研究が立ち上がり、国内小児腎移植における MMF の有効性、安全性及び薬物動態を評価するための多施設共同臨床試験が行われた<sup>参考文献27</sup>。最終的な検討例数は目標の半数に留まったものの、25 例の小児腎移植患者で MMF の効果が検討され、その結果、移植後 6 カ月の拒絶反応発現率は 24%で、移植後 1 年の生存率は 100%であった。本試験での用法・用量は 1 回 300~600 mg/m<sup>2</sup>、1 日 2 回経口投与とされたが、実際の 1 日平均投与量は 655.0 mg/m<sup>2</sup>であり、海外承認用量（1,200 mg/日）のおよそ半量であった。検討例数も少ないことから単純な比較はできないが、移植後 6 カ月の拒絶反応発現率については、小児を対象とした海外第Ⅲ相試験<sup>参考文献12</sup>で得られた 25%（MMF の用量は 1,200 mg/日）、及び成人を対象とした国内第Ⅲ相試験<sup>参考文献28</sup>で得られた 35%（MMF の用量は 2,000 mg/日）と大きく異ならないと考えられる。また、薬物動態の検討では、海外の小児腎移植患者と同様の推移を示した。なお、国内での製造販売後調査における 15 歳未満の小児 40 例の検討では、15 歳以上の成人や高齢者に比較して拒絶反応発現率が高かった。この検討における小児の 1 日平均投与量はほとんどの症例で 1,000 mg 以下であった。

以上より、海外での小児腎移植における MMF の有効性に関するエビデンスは蓄積されており、日本人小児においても外国人小児と同様、腎移植における拒絶反応の抑制に対する MMF の有効性は期待できるものと判断する。

## （2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

外国人小児における安全性のエビデンスについて、欧米で実施された第Ⅲ相試験（MYCS2675 試験）では、生後 3 カ月~6 歳未満、6~11 歳及び 12~18 歳の 3 つの年齢層において、有害事象は同程度の頻度で報告された。しかしながら、下痢、白血球減少症、貧血、敗血症等は、6 歳未満の年齢層（下痢 91%、白血球減少症 39%、貧血 64%）、特に 2 歳未満の年齢層（下痢 100%、白血球減少症 63%、貧血 75%）により多く発現した。これらの事象は成人でも報告される副作用（European study group の報告<sup>参考文献30</sup>）では、MMF 2,000 mg/日投与により下痢 13%、白血球減少症 11%、貧血 4%）であり、全体で 15%の被験者が有害事象によって MMF の投与を中止したが、小児においても MMF の安全性プロファイルは総合的に忍容可能と判断された。また、海外文献等でも、下痢等の胃腸障害、白血球減少症等の骨髄抑

制、CMV 感染関連事象、悪性腫瘍、尿路感染、気道感染等が有害事象として報告されているが、小児における安全性プロファイルは成人と同様で、MMF の忍容性に大きな問題はないとの報告が多い(参考文献 12~16, 24)。感染症に対しては抗生物質の投与、CMV 感染関連疾患に対しては抗ウイルス薬の投与、またこれら適切な処置に加えて MMF の減量・休薬・中止により軽快、消失したことが報告されている。さらに、MMF の投与によりステロイドや CsA 等の CNI を減量することで、小児において問題となるこれらの薬剤の副作用を回避する治療法が報告されている(参考文献 22~24)。

日本人小児においては、海外に比べて安全性に関するエビデンスは少ないものの、海外と同様、CMV 感染関連事象、下痢、白血球数減少関連事象、貧血等が報告されている。厚生労働科学研究では、CMV 感染に関連した副作用が最も多く報告された。しかし、抗ウイルス薬の投与や MMF の減量又は休薬により軽快・消失した。また、下痢、イレウス、好中球減少、貧血は、欧米での報告(参考文献 12)と比較して発現率は少なかったと報告されている。国内製造販売後調査における検討では、発現した副作用のほとんどが添付文書の「使用上の注意」から予測できる事象であり、予測できない事象(褥瘡性潰瘍及び耳下腺腫大)も適切な処置により対応可能であった。本調査でも CMV 感染関連事象は報告されたが、処置としては MMF 継続が最も多かった。

以上、日本人小児における安全性に関する情報は外国人小児及び日本人成人と大きく異なることから、MMF を腎移植における拒絶反応の抑制の適応で日本人小児に対して使用する場合でも特異的に重篤な有害事象が発現する可能性は低いと想定され、臓器移植における免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで、副作用の発現に十分留意して使用された場合、安全性プロファイルは許容可能と判断する。外国人小児を対象とした臨床試験において、特に年少の小児では消化器症状及び骨髄抑制等の副作用の発現率が高かったこと、及び国内においても重篤な副作用が確認されていることを踏まえ、小児に対する本剤の投与に際しては、現行の添付文書の「使用上の注意」2.重要な基本的注意及び「4.副作用 (1) 重大な副作用」における注意喚起に従い、十分注意して投与する必要があると考える。

また、国内添付文書について、米国及び欧州において承認されている小児の投与対象年齢(それぞれ 3 カ月~18 歳及び 2~18 歳)及び添付文書の注意喚起並びに国内の使用経験を踏まえ、使用上の注意を以下のように改訂することが適当と考える(下線部を追加)。

## 7. 小児等への投与

腎移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児及び 2 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

腎移植後の難治性拒絶反応の治療及び心移植、肝移植、肺移植、膝移植における拒絶反応の抑制：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)。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

以下の理由により、小児腎移植における拒絶反応の抑制に対する MMF の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考える。

< 要望内容に係る国内外の状況 >

小児腎移植における拒絶反応の抑制に対しては、欧米 4 カ国で承認されている。また、国内外では複数の有効性を示す文献が報告されている。欧米の小児腎移植ガイドラインでは、MMF 使用による免疫抑制療法の記載がある。国内のガイドラインへの記載は無く、症例数は少ないものの、成人と同様、小児腎移植患者においてもセルセプトカプセル 250 が使用されていると推察される。

< 要望内容に係る有効性・安全性 >

小児領域の大規模な試験は多くないが、海外の複数の臨床試験において、従来の標準薬と比較して、同等あるいは有意に優れた効果が示唆されている。有効性が検証されている成人と同様の薬物動態を示すことから、小児における有効性が期待される。また、安全性プロファイルが成人とほぼ同様であり、小児においても忍容可能と考えられる。さらに、MMF の投与により併用する免疫抑制薬を減量・中止することにより、これらの薬剤の副作用が改善したことが報告されている。

国内では、厚生労働科学研究の結果から、欧米と同様に、MMF の効果が期待でき、主な副作用の発現の割合は欧米と比較して少なかったことが報告されている。セルセプトカプセル 250 の製造販売後調査では、成人や高齢者に比較して拒絶反応発現率が高かったものの、発現した副作用のほとんどが添付文書の「使用上の注意」から予測できる事象であり、成人より特段発現率の高い副作用はみられていない。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

セルセプトカプセル 250 における効能・効果の記載は以下のとおりとし、既存の承認内容に対する変更は必要ないと考える。

#### 【効能・効果（案）】

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療

（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植

### (2) 用法・用量について



小児腎移植における拒絶反応の抑制に対する MMF の用法・用量として、欧米では、4 項で示した CsA 及びステロイド併用下による臨床試験成績に基づき、1 回 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回投与（上限 2,000 mg/日）で承認されている。また、5 項で述べたとおり、臨床研究では承認用量で広く使用されていることが報告されている。しかしながら、今日、腎移植における拒絶反応の抑制に対する国内外の免疫抑制療法としては、MMF とともに CNI（FK あるいは CsA）、ステロイド及び生物製剤（抗 IL-2 レセプター抗体等）を投与する併用療法が一般的に用いられている。免疫抑制薬の併用数の増加に伴い、過剰な免疫抑制を回避するために、各薬剤の投与量を減量して併用する状況がある。また、各薬剤の副作用を考慮し、薬剤の組合せ又は投与量を患者の状態等により適宜調整することで、適切な免疫抑制状態が維持されている。海外の小児腎移植においても、用いられる併用薬の変化や消化器症状等の有害事象により多くの患者で MMF の減量又は中止が必要なことから、実際の投与量は承認用量を下回っていることが NAPRTCS 等の報告から確認できる<sup>参考文献 23, 24, 26</sup>。また、欧州の添付文書では、海外小児における臨床試験成績に基づき、「小児（2～18 歳）では成人と比較していくつかの副作用の発現頻度が高くなることから、一時的な減量又は中断が求められることもある」旨が注意喚起されている。さらに、併用する免疫抑制薬により MMF の薬物動態が影響を受けることが報告されており、FK 併用時には CsA 併用時と比べ、MPA の AUC が上昇することが明らかになっている。

一方、国内では、6. (2) 項で述べたとおり、厚生労働科学研究により、日本人小児での用法・用量が検討された。当該試験では、参加した国内 8 施設を対象に行った使用状況の調査を踏まえて用法・用量が設定され、600～1,200 mg/m<sup>2</sup>/日（上限 2,000 mg/日）分 2 経口投与による有効性、安全性及び体内動態が検討された結果、実際の 1 日平均投与量は 655.0 mg/m<sup>2</sup> であり、本投与方法での拒絶反応抑制効果と安全性が示唆された。海外第Ⅲ相試験と比較して消化管障害及び骨髄抑制等の副作用の発現頻度は低かったが、重篤な有害事象としてイレウスが 1 件、grade 2 及び 4 の骨髄抑制の副作用が 3 件認められた。なお、国内小児における薬物動態は海外小児と同様の推移を示したと結論付けられている。国内の製造販売後調査では、6. (2) 項で述べたとおり、1 回の投与量（体重及び性別から推定される近似体表面積を用いた概算）はほぼ 300～600 mg/m<sup>2</sup> の範囲内であり、1 日最大投与量は 2,000 mg であった。

以上より、海外における承認用法・用量及び臨床使用実態、並びに国内における臨床試験及び使用実態を踏まえ、国内用法・用量の 1 回投与量は 300～600 mg/m<sup>2</sup> と幅をもって示すとともに適宜増減を設定し、併用薬剤の種類及び用量、患者の状態等を勘案して調整することが適切と考える。1 日最大投与量については、日本人でのエビデンスは必ずしも十分ではないが、海外承認用量及び国内における投与実績を踏まえ、2,000 mg とすることが適切と考える。

#### 【用法・用量（案）】（下線部が追加する部分）

##### 1. 腎移植の場合

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療

通常成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回 1,500 mg を1日2回 12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

○腎移植における拒絶反応の抑制

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 1,000 mg を1日2回 12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 3,000 mg を上限とする。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300～600 mg/m<sup>2</sup>を1日2回 12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 2,000 mg を上限とする。

2. 心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制の場合

通常成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回 500～1,500 mg を1日2回 12時間毎に食後経口投与する。

しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

既述のとおり、MMFは国内外において小児の腎移植における拒絶反応の抑制に対する治療薬としてのエビデンス及び臨床使用実績があることから、更なる臨床使用実態調査等は必要ないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

## 10. 備考

国内の現行の添付文書において、「薬物動態」 「7. 小児腎移植での薬物動態」の欄には、以

下の記載があるが、小児の用法・用量の追加に伴い、削除することが適当と考える。

## 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剤液の 600 mg/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剤液 2,000 mg/10 mL まで）が推奨される。体表面積が 1.25 m<sup>2</sup>～1.50 m<sup>2</sup>である患者は、カプセル剤で 750 mg が 1 日 2 回投与（1 日量として 1,500 mg）されることもある。体表面積が 1.50 m<sup>2</sup>以上である患者は、カプセル剤で 1,000 mg が 1 日 2 回投与（1 日量として 2,000 mg）されることもある。

また、厚生労働科学研究で実施された臨床試験の成績について、添付文書で情報提供するとともに、日本人小児における薬物動態についても追記することが妥当と考える。

## 11. 参考文献一覧

- 1) 日本の添付文書，セルセプトカプセル250
- 2) 服部元史，小児末期慢性腎不全診療の歩みと現況. 透析会誌. 2009;42(2):137-44.
- 3) 宍戸清一郎，相川厚，大島伸一，高橋公太，長谷川昭，服部元史，吉村繁縛，本邦における小児腎移植の現況と長期成績. 移植. 2007;42(4):347-53.
- 4) Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. Immunopharmacology 2000 May;47(2-3):85-118.
- 5) 日本臨床腎移植学会，腎移植臨床登録集計報告(2010)-2 2009年実施症例の集計報告(2). 移植. 2010;46(6):595-607.
- 6) 米国の添付文書（Full Prescribing Information）, CellCept
- 7) 欧州の添付文書（Summary of Product Characteristics）, CellCept
- 8) 中外製薬株式会社 社内資料：MYCS2675試験の総括報告書，2002.
- 9) 中外製薬株式会社 社内資料：MYCS2190V2試験の総括報告書，1999.
- 10) 中外製薬株式会社 社内資料：MYCS2684試験の総括報告書，1997.
- 11) Benfield MR, Symons JM, Bynon S, Eckhoff D, Herrin J, Harmon WE, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 1999 Feb;3(1):33-7.
- 12) Bunchman T, Navarro M, Broyer M, Sherbotie J, Chavers B, Tönshoff B, et al. The use of mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 2001 Dec;16(12):978-84.
- 13) Staskewitz A, Kirste G, Tönshoff B, Weber LT, Böswald M, Burghard R, et al. Mycophenolate

- mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: results after 12 months of treatment. *Transplantation* 2001 Mar 15;71(5):638-44.
- 1 4) Jungraithmayr T, Staskewitz A, Kirste G, Böswald M, Bulla M, Burghard R, et al. Pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil-based immunosuppression without induction: results after three years. *Transplantation* 2003 Feb 27;75(4):454-61.
  - 1 5) Cransberg K, Cornelissen EAM, Davin J-C, Van Hoeck KJM, Lilien MR, Stijnen T, et al. Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands -- effect of the introduction of mycophenolate mofetil? *Pediatr Transplant* 2005 Feb;9(1):104-11.
  - 1 6) 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* 2005 Apr;9(2):178-82.
  - 1 7) Cransberg K, Cornelissen M, Lilien M, Van Hoeck K, Davin JC, Nauta J. Maintenance immunosuppression with mycophenolate mofetil and corticosteroids in pediatric kidney transplantation: temporary benefit but not without risk. *Transplantation* 2007 Apr 27;83(8):1041-7.
  - 1 8) 相川厚, 長谷川昭. MMF その幕開けから5年を迎えて 小児腎移植症例における MMF. 今日の移植. 2004 Jul;17(4):536-42.
  - 1 9) Filler G, Foster J, Berard R, Mai I, Lepage N. Age-dependency of mycophenolate mofetil dosing in combination with tacrolimus after pediatric renal transplantation. *Transplant Proc.* 2004 Jun;36(5):1327-31.
  - 2 0) Grinyo JM, Ekberg H, Mamelok RD, Oppenheimer F, Sanchez-Plumed J, Gentil MA, et al. The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients receiving standard-dose or low-dose cyclosporine, low-dose tacrolimus or low-dose sirolimus: the Symphony pharmacokinetic substudy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jul;24(7):2269-76.
  - 2 1) Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Feb;5(2):341-58.
  - 2 2) Zimmerhackl LB, Wiesmayr S, Kirste G, Jungraithmayr T. Mycophenolate mofetil (Cellcept) in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* 2006 Sep;38(7):2038-40.
  - 2 3) Ettenger R, Sarwal MM. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S201-10.
  - 2 4) Morris PJ, Knechtle SJ. Kidney transplantation in children. In: *Kidney transplantation principles and practice.* 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.599-629.
  - 2 5) European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems). *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 4:55-8.
  - 2 6) Karen M, Donald MS. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 2008 Annual Report. Boston: NAPRTCS Administrative Office; 2008. p.3-3.

- 27) 飯島一誠, 佐古まゆみ, 木村利美, 服部元史, 亀井宏一, 野津寛大, et al. 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—. 移植. in press.
- 28) 高橋公太, 田邊一成, 太田和夫, 打田和治, 吉村了勇, 安村忠樹, et al. RS-61443 (Mycophenolate mofetil) の腎移植後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. 2001.02;36(1):39-61.
- 29) 高橋公太, 落合武徳, 打田和治, 安村忠樹, 鈴木盛一, 石橋道男, et al. 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. 1997. 32:135-146.
- 30) Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Lancet. 1995 May 27;345(8961):1321-5.