

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

H19-がん臨床-一般-026

<研究課題名>

再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた
効果的治療法確立に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森 慎一郎

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成 20 (2008) 年 4 月

【 目 次 】

I. 総括研究報告

P1～3 森 慎一郎 / 国立がんセンター中央病院

『再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた
効果的治療法確立に関する研究』

II. 分担研究報告

P4～5 田野崎 隆二 / 国立がんセンター中央病院

『高齢者に対する免疫抑制剤投与法の適正化に関する臨床試験の計画と実施』

P6～8 内田 直之 / 国家公務員共済組合連合会虎の門病院

『静注 busulfan 製剤 (Busulfex) を用いた移植前治療の最適化』

P9～11 中尾 眞二 / 金沢大学大学院

『カルシニューリンインヒビターによる至適 GVHD 予防法の検討』

P12～14 山本 弘史 / 国立がんセンター中央病院

『PK/PD 理論に基づいた免疫抑制剤・タクロリムスの投与量適正化に関する研究』
(別添資料 P 15～21)

P22～23 山下 卓也 / 東京都立駒込病院

『同種造血幹細胞移植における前処置薬剤の体内薬物動態の解析と至適前処置法の開発』

P24～26 長藤 宏司 / 九州大学病院

『難治性ウイルス感染症 特にウイルス性出血性膀胱炎に対する薬物療法の確立』

P27～29 河野 嘉文 / 鹿児島大学大学院

『小児における注射用ブスルファンの薬物動態』

P30～31 山口 拓洋 / 東京大学大学院

『造血幹細胞移植臨床試験システムの確立と検証、移植データの統計解析』

III. P32～ 研究成果 (論文発表) の刊行に関する一覧

IV. P35～ 学会発表 (国内・海外) に関する一覧

V. 研究成果の刊行物 (論文別刷)

『 再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法確立に関する研究 』

主任研究者 森 慎一郎 国立がんセンター中央病院／臨床検査部細菌免疫検査室 医長

研究要旨

同種造血幹細胞移植は、移植前処置、免疫抑制、造血幹細胞の輸注の三要素によって実施される治療法であり、この三要素を最適化、標準化することは造血幹細胞移植療法の治療成績の向上と、治療技術の均霑化に直結する重要課題である。特に前処置と免疫抑制は純粋な薬物療法であり、薬理動態試験などの臨床試験に基づいて最適化をはかる事が可能であるが、わが国固有のエビデンスは驚くほど少なく、人種差が大きいために海外でのエビデンスを直接利用することには限界がある。そこで本研究班では、同種造血幹細胞移植に用いられる基本的薬剤についての臨床薬理学的試験に着手し、本年度においては以下の研究成果を得た。

1. 免疫抑制剤の使用方法の最適化に関する検討

経口シクロスポリン製剤の投与開始量は、薬剤添付文書に 6mg/kg が推奨されているが、高齢者においては 5mg/kg が至適開始量であることが明らかとなった。また、若年者や腎移植患者とは薬物動態が大きく異なる事も判明し、引き続き臨床試験による検討が必要であることが明らかとなった。一方、若年者においては、前向き試験を実施し、腎移植などで標準的に用いられている C2-C3 モニタリングの有用性が確認された。しかし、目標血中濃度を維持することが容易でないことも判明し、タクロリムスについては、後方視的な解析を実施し、前向き試験を実施する際に必要となるパラメーターの妥当性を検討した。シクロスポリンと比較してタクロリムスでは治療効果の用量反応関係が明確ではなく、更に患者背景や遺伝子多形などの薬物動態変動要因を探る必要性が明らかとなった。

2. 移植前処置薬としての静注 Busulfan の有効性と安全性に関する検討

2006年9月より使用可能となった静注 Busulfan 製剤について、後方視的な検討を実施した。高齢者や臓器機能不全者に対して、現場で様々な減量レジメンが実施されていたが、その際に注意すべき有害事象が明らかとなったほか、生着に関しては十分に満足すべき結果が得られていた。高齢者等を対象とした前向き試験の実施の妥当性が確認され、試験計画の検討が進んだ。また、Busulfan の主要な代謝遺伝子の多形を検出する検査系が確立され、遺伝子多形に基づく個別化の有用性を探る臨床試験の実施体制が整った。

3. 合併症治療薬の検討

同種造血幹細胞移植後の重大な合併症である、感染治療薬についても当研究班で検討することの可能性を探った。本年度は、移植後合併症として頻度の高い、アデノウイルスによる出血性膀胱炎に対する、シドフォヴィルの後方視的検討を行い、極めて有用であることが確認された。今後は当班で臨床薬理学的検討を行った後、未承認薬の国内承認を目指す研究班に本課題を引き継ぐ事の妥当性を検討することとなった。

4. 臨床試験体制の基盤整備に関する検討

当研究班では、臨床薬理学的な試験デザインを用いることにより、比較的少数例から有用なエビデンスを得て、試験の効率化、迅速化を目指した。その際、標準的な頻度論的アプローチに加え、場面に応じてベイズ流の試験デザインを用いることにより、必要とされるエビデンスの種類に応じた、より現実的な臨床試験の実施の可能性が示された。

A. 研究目的

本研究班では、移植に用いられる幹細胞の種類（血縁者/非血縁者由来、骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血など）によらず、同種造血幹細胞移植を実施する際に共通の基本的薬物療法である、前処置薬と免疫抑制剤の個別化、最適化をはかる事により、わが国における同種造血幹細胞移植の治療成績を飛躍的に向上させることを目的とした。移植前処置薬については、比較的少数例の国内治験データをもとに最近承認された静注用ブスルファン製剤の適正使用を目指し、基本的な市販後臨床試験を計画した。免疫抑制剤については、シクロスポリンについて、固形臓器移植分野で蓄積されたエビデンスをもとに、造血幹細胞移植患者に対して前向き試験を実施した。また、タクロリムスについては効果と血中濃度との関連性が未だ明らかではないため、後ろ向きの検討を中心に実施し、前向き試験の立案を実施した。これらの臨床試験結果により薬剤の適正使用の方法論が確立した段階においては、各薬剤の添付文書にその成果を反映することを目的とする。これによって研究成果が広く速やかに臨床現場に普及し、治療技術の均霑化に大きく寄与するものと思われる。

B. 研究方法

- 1) 高齢者における経口シクロスポリンの至適投与開始量を決定するため、前向き臨床試験を実施した。また、通常行われている trough レベルではなく、投与後 2-3 時間後の血中濃度 (C2-3 level) のモニタリングが有用であることが腎移植領域で確立しているため、この方法論が造血幹細胞移植領域でも有用であるか否かを明らかにするために前向き臨床試験を実施した。
- 2) 静注ブスルファンを用いて同種造血幹細胞移植が実施された患者を後ろ向きに検討し、特に高齢者や小児に関して前向き試験を実施する際の、投与量等について検討した。また、若年者が添付文書の用法・用量通りに使用した際の薬物動態の個人差を検討するため、ブスルファンの主要な代謝酵素の遺伝子多形を検出する検査系について検討した。
- 3) 合併症治療薬であるシドフォビル有用性について後ろ向きに検討した
- 4) 患者数が少なく、評価に長期間を要するする造血幹細胞移植分野で、効率的に臨床試験を実施して

必要なエビデンスを適切な時期に得るために、ベイズ流の統計手法を用いた試験デザインの妥当性を検討した。

<倫理面への配慮>

これらの基礎的あるいは臨床的研究の実施に当たっては、国の緒指針に基づいて被験者となる患者の人権に十分配慮するとともに、個人情報の厳格な管理を行った。

C. 研究結果

1. 経口シクロスポリン製剤の投与開始量は、薬剤添付文書に 6mg/kg が推奨されているが、高齢者においては 5mg/kg が至適開始量であることが明らかとなった。また、若年者や腎移植患者とは薬物動態が大きく異なる事も判明し、引き続き臨床試験による検討が必要であることが明らかとなった。一方、若年者においては、腎移植などで標準的に用いられている C2-C3 モニタリングの有用である可能性が確認されたが目標血中濃度を維持することが容易でないことも判明し、更に投与量の調節方法について検討する必要性が確認された。シクロスポリンと比較してタクロリムスでは治療効果の用量反応関係が明確ではなく、更に患者背景や遺伝子多形などの薬物動態変動要因を探る必要性が明らかとなった
2. 静注 Busulfan 製剤については、高齢者や臓器機能不全者に対して、現場で様々な減量レジメンが実施されていたが、その際に注意すべき有害事象が明らかとなったほか、生着に関しては十分に満足すべき結果が得られていた。高齢者等を対象とした前向き試験の実施の妥当性が確認され、試験計画の検討が進んだ。また、Busulfan の主要な代謝遺伝子の多形を検出する検査系が確立され、遺伝子多形に基づく個別化の有用性を探る臨床試験の実施体制が整った。
3. アデノウイルスによる出血性膀胱炎に対して、シドフォビルは極めて有用である可能性が確認された。今後は当班で臨床薬理的検討を行った後、未承認薬の国内承認を目指す研究班に本課題を引き継ぐ事の妥当性を検討することとなった。
4. 当研究班では、臨床薬理的な試験デザインを用いることにより、比較的少数例から有用なエビデンスを得て、試験の効率化、迅速化を目指した。その際、標準的な頻度論的アプローチに加え、場面に応じてベイズ流の試験デザインを用いることにより、必要とさ

れるエビデンスの種類に応じた、より現実的な臨床試験の実施の可能性が示された。

D. 考察

同種造血幹細胞は、生物製剤である造血幹細胞を除けば、純然たる薬物療法である。従って既に方法論が確立している薬物動態学・薬力学的な研究によって薬物治療の最適化をはかる事は重要であるとともに、確実に成果が得られる分野である。しかし、わが国におけるエビデンスは絶対的に不足しており、現場では個人の経験によるさじ加減や欧米のデータに基づいた治療レジメンがそのまま用いられているという現状がある。本研究班の研究成果はこういった状況を打開し、治療成績の向上と治療技術の均霑化に大きく寄与し得るものと期待される。

E. 結論

本研究班の研究成果が最終的に薬剤添付文書に反映されれば、わが国の移植医療の質の向上に大きく貢献すると思われる。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 高齢者に対する免疫抑制剤投与方法の適正化に関する臨床試験の計画と実施 』

分担研究者 田野崎 隆二 国立がんセンター中央病院／臨床検査部 医長

研究要旨

高齢者に対する前処置を減量した同種造血幹細胞移植において、免疫抑制剤ネオール内服の至適開始投与量の決定を目的として前方視的に検討した。対象は当院の 50 歳以上の造血器疾患患者。開始量として 1 日 5 mg/kg、4 mg/kg をレベル 1、2 と設定し、レベル 1 から 3 人ずつ投与し、第 2、5 日目の血中濃度が至適範囲に入るかを評価した。初めの 3 例全例で、第 1 レベルで血中濃度が規定範囲内におさまったため、更に同じレベルで 5 例追加したところ、全例で規定範囲に入り、これを至適投与レベルと決定。ただし、吸収が著明に遅延した症例もあった。ミニ移植におけるネオールの至適開始投与量は 5 mg/kg/日、シクロスポリン 3 mg/kg 経静脈投与と同等の有効性が期待された。

A. 研究目的

近年、毒性を減弱した骨髄非破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植（ミニ移植）が開発され臨床導入され、高齢者の造血器腫瘍患者に対しても同種移植を用いた根治術が可能になってきている。一方、同種移植においては、移植片対宿主病(GVHD)をコントロールすることが治療成功のための重要な鍵である。これに用いる免疫抑制剤としては従来からシクロスポリンが用いられてきたが、この薬剤は腎機能障害、高血圧、糖尿病、神経障害、血管障害など多彩な副作用があり、特に高齢者においては薬剤量の微調整が安全にGVHDを成功させるために必要である。従来の同種造血幹細胞移植においては、前処置の副作用のために免疫抑制剤投与は通常経静脈投与であるが、ミニ移植では経口投与が可能な場合があり、始めから経口投与することにより全身状態を良好に維持し回復を早める可能性がある。そこで、本研究ではシクロスポリンの経口用剤形であるネオールの至適開始投与量の決定および薬物動態把握を目的とした。シクロスポリンは腎移植や心臓移植など他の固形臓器移植においては拒絶予防目的に用いられる主要な薬剤で、その至適量や薬物動態については詳細に検討されているが、造血細胞移植においてはほとんど報告がない。

B. 研究方法

対象は当院でミニ移植を施行する 50 歳以上の造血器疾患患者で、移植前に腎機能障害がない患者とした。これまでの当院での経験から経過中に副作用のために減量が必要な例が多いことから、開始量として通常よりもやや少ない 1 日 5 mg/kg、4 mg/kg を各レベル 1、2 と設定し、第 2、5 日目の全血中最低（トラフ）濃度が 150-250 ng/ml となることを目標とした。レベル 1 から 3 人ずつ投与し、血中濃度が 250 ng/ml を超える場合には投与レベルを下げることにした。ただし、第 2 日目は 150 ng/ml 未満でも可とした。3 症例で成功した場合には更に症例数を追加し、計 8～10 例で評価し、至適投与レベルを決定した。

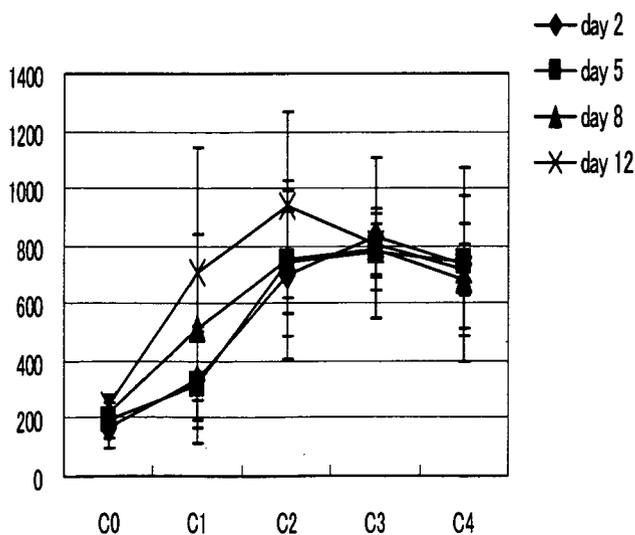
また、移植後第 2、5、8、12 日目において、内服の直前、内服後各 1、2、3、4 時間後の血中シクロスポリン濃度を測定し、薬物動態についても検討した。

<倫理面への配慮>

本研究はヘルシンキ宣言にのっとり、国立がんセンター倫理委員会の承認の下に、全患者より登録前に文書で説明した上で同意書を得た後に実施した。

C. 研究結果

初めの3症例全例において、第1レベル（ネオーラル 5 mg/kg/日）で第2, 5日の血中トラフ濃度が規定範囲内におさまったため、更に同じレベルで5例追加したところ、全例で目標濃度範囲に入り、腎障害等を認めず、このレベルを至適投与レベルと決定した。すなわち、計8人の患者が登録されて試験が完遂した。患者内訳は、男6女2で、年齢中央値58歳（範囲；55～63歳）で、疾患は成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）3、急性骨髄性白血病（AML）2、急性リンパ性白血病（ALL）1、骨髄異形成症候群（MDS）1、悪性リンパ腫1例であった。薬物動態は以下の図表に示すとおりで、移植後2日目、5日目ではまだ血中濃度が上昇過程にある傾向が見られたものの、ほぼ全例において、薬物濃度図において曲線下面積（AUC）が有効域に達しており、至適投与量が達成できたことが示された。また、腎移植や心臓移植と同様に、AUCは内服2時間後濃度（C2）と高い相関があることも判明し、投与量調整において内服2時間後の血中濃度測定も目安になる可能性が示唆された。けれども、抗結核薬併用による代謝亢進のために血中濃度が低くなったり、体質的に吸収が遅延する場合が見られ、シクロスポリン内服では薬物動態に個人差が多く出ることが確認された。



	Average		Range	
C0	202	ng/ml	50	- 290
C1	436	ng/ml	170	- 1300
C2	766	ng/ml	240	- 1300
C3	792	ng/ml	300	- 1300
C4	713	ng/ml	210	- 1400
Cmax	942	ng/ml	580	- 1400
Tmax	2.8	hours	1	- 4
AUC 0-4	2450	ng · h/ml	1420	- 3860
Calculated AUC 0-12	6109	ng · h/ml	2720	- 8955

D. 考察

本研究は、ミニ移植療法による同種造血幹細胞移植における高齢者を対象とした、初めての内服シクロスポリン（ネオーラル）の至適開始投与量と薬物動態を明らかにしたものである。至適開始投与量は5 mg/kg/day と腎臓や心臓移植におけるよりも有意に少なくともシクロスポリン 3 mg/kg 経静脈投与と同等で、同等の有効性が期待された。その一方で、個人差が大きいことも明らかになり、時に血中濃度が予想外に低い患者や吸収遅延の患者がいることも明らかになった。

E. 結論

シクロスポリンを経口する場合のネオーラル至適開始投与量は5 mg/kg/day と考えられた。ただし、血中濃度を適正に維持することは移植の成否に関わる極めて重要な点であることから、経口投与を行わなくてはならない場合を除いては経静脈投与を行うほうが安全である可能性が示唆された。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 静注 busulfan 製剤 (Busulfex) を用いた移植前治療の最適化 』

分担研究者 内田 直之 国家公務員共済組合連合会虎の門病院/血液科 医員

研究要旨

造血器悪性腫瘍患者の同種造血幹細胞移植における静注 busulfan (ivBu) 製剤の安全性を、後方視的に解析した。35名を対象に、ivBuは3.2-12.8mg/kgの範囲で使用した。全例予定量の投与を完遂したが、移植後28日以内のgrade II以上の治療関連毒性が全例に認められた。生着率は91%で速やかなドナー型キメラへの移行を認めた。治療関連死亡・再発死亡共に7名ずつで、1年全生存率は54.5%であり、複雑な背景因子を有する患者群に対する成績であることを考慮すれば、ivBuを含む移植前治療の有用性を示唆している。更なる臨床データ集積と、前向き臨床研究によりivBuの使用法の適正化を図る必要がある。

A. 研究目的

Busulfanは全身放射線照射に変わる同種造血幹細胞移植の前処置として、広く使用されている[Santos GW et al. N Engl J Med. 1983]。Busulfanの効果と毒性は血中濃度に依存するといわれており、内服製剤しか使えなかった過去においては個人個人のbioavailabilityの違いから毒性発現の予測が難しかった。腸管から吸収されたbusulfanは、門脈から肝臓を経由し、肝中心静脈閉塞症 (sinusoidal obstruction syndrome, SOS) を引き起こし、重篤になると不可逆性の変化を来し、移植後の予後を悪化させる重大な問題であった[McDonald GB, et al. Transplantation. 1985]。血中濃度を測定して、投与量を適性化することで問題を解決する試みが成されているが[Deeg HJ, et al. Blood. 2002]、頻回の採血を必要とし、臨床現場でルーチンとしての実施は困難であった。2006年より国内で入手可能となった静注busulfan製剤 (ivBu) は、直接血管内に投与されるため、腸管からの吸収の問題がなく内服製剤よりも精密な薬剤投与が行うことができ、また肝臓内を通過せずに直接全身へと回るため、肝臓への毒性も軽減される可能性が示唆されている[Andersson BS, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2002]。投与に際して内服コンプライアンスの問題も無く、造血幹細胞移植治療成績向上に一定の効果が期待される。一方、国内での使用経験は発売後2年足らずで、まだ十分とは言えない。昨今の骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植 (ミニ移植)

の導入により、全身状態不良例や高齢者のような、従来の骨髄破壊的な治療に耐えられなかった患者も対象となってきており、これまでの骨髄破壊的治療でのbusulfanの至適投与方法は、これらの対象患者群でも再度検討される必要がある。そこで、虎の門病院でivBuを使用した移植前処置を行って骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植を行った患者を対象として、後方視的に毒性・生着・再発を解析し、現行のivBu製剤の使用法の有効性と安全性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2006年9月から2008年2月までに、虎の門病院でivBuを含む骨髄非破壊的移植前処置を使用して同種造血幹細胞移植を実施した35人を対象として、後方視的に以下の項目について検討した。投与に当たっては、ivBu添付文書に則り、0.8mg/kgを6時間毎に各2時間で点滴静注した。総投与量は、対象患者の原疾患の状態と臓器障害の程度に応じて各担当医が6.4~12.8mg/kgの範囲で決定した。

1. ivBu 投与完遂率：予定投与量に対して、実際の投与量の割合を求めた。
2. 移植後28日以内の治療関連毒性：NCIの共通毒性基準 (version 3.0) を用いて行い、grade II以上の毒性のデータを集積した。

3. 生着率及びドナー細胞の完全キメラ達成率：好中球数が最低値を記録後、3ポイント連続して500/ulを超えた最初の日を白血球生着日として解析した。ドナー由来細胞が骨髓細胞か末梢血白血球で>90%の時、完全ドナー型キメラと定義した。移植後4週以内の早期死亡や、白血病の早期骨髓内再発は競合リスクとした。
4. 非再発死亡：原疾患再発・進行以外の原因による死亡から、明らかに治療との関連が否定的な死亡を除くすべてを非再発死亡と定義した。
5. 原疾患の累積再発・進行率：原疾患の再発、あるいは増悪を認めた日を再発日・進行判明日として、cumulative incidence法を用いて算定した。
6. 全生存率：解析対象全例の全生存率をKaplan-Meier法を用いて算定した。

<倫理面への配慮>

解析対象例すべてから文書によるインフォームドコンセントを取得した。対象患者の個人情報データ取得後直ちに連結不能な暗号化がなされ、当該分担研究者によって厳格に管理された。

C. 研究結果

年齢中央値は55(21-71)歳、各種造血器悪性疾患を含み、標準リスク(急性白血球の第一・第二寛解期、MDS RA)8名(23%)、高リスク(標準リスク以外)27名(77%)であった。移植前処置は全例フルダラピンを用い、メルファラン併用が13名、全身放射線照射併用が19名で、ivBuは6.4・9.6・12.8mg/kgがそれぞれ21・4・10名であった。移植幹細胞源は臍帯血21名、血縁骨髓・末梢血が6名、非血縁骨髓が8名であった。GVHD予防は幹細胞源やHLA一致度に応じてカルシニューリン阻害剤単独、あるいはメソトレキセート(MTX)やミコフェノール酸モフェチルが併用された。

1. ivBu投与完遂率：全例で予定量全量の投与が達成できた。
2. 移植後28日以内の治療関連毒性：Grade II以上を全例に認めた。感染症29名(83%)、粘膜炎症・口内炎30名(86%)、下痢23名(66%)が高率であったが、SOSは認めなかった。MTX使用群ではgrade II以上の粘膜炎症・口内炎が

14名全例で認めたが、非使用群では21名中15名(71%)とやや少ない傾向が認められた。

3. 生着率及びドナー細胞の完全キメラ達成率：移植後28日以内の早期死亡3名を除く32名中29名(91%)で生着を達成した。そのうちキメリズムの検索が行えた23名全員が完全ドナー型キメラであった。幹細胞源別では臍帯血が16/18(89%)、血縁骨髓・末梢血が6/6(100%)、非血縁骨髓が7/8(88%)であった。血縁末梢血幹細胞移植の1名が、二次性生着不全となった。
4. 非再発死亡：生存例の観察期間中央値が265(52-381)日で、再発死亡・非再発死亡が共に7名ずつであった。
5. 原疾患の累積再発・進行率：8名で原疾患の再発を認めた。再発までの期間の中央値は77(12-138)日で、130日時点での累積再発率は17%であった。
6. 全生存率：Kaplan-Meier法による1年全生存率は54.5%と算出された。幹細胞源、移植前処置、GVHD予防法は生存に直接寄与していなかった。

D. 考察

ivBu製剤を使った骨髓非破壊的同種造血細胞移植の後方視的研究を行った。ivBuの投与中における重篤な有害事象は認められず、全例で予定量全量の投与が可能であった。対象患者全例で、NCI CTCAE version 3.0のgrade II以上の毒性が発生した。発熱性好中球減少症と粘膜障害に起因する口内炎や下痢がその大半であった。今回は後方視的解析であり、移植前後の他の抗がん剤や放射線、免疫抑制剤などによる毒性が複数関わるために、観察された毒性がそれぞれivBuによるものか否かについては慎重な判断が必要である。患者背景が多岐に及び、77%が高リスクに属する進行例が大半をしめる患者群に対して、1年全生存率が54.5%であったことは、ivBuを含む移植前治療の有用性を示唆している。今後、更なる臨床データの集積や、前向きivBuによる同種造血幹細胞移植の臨床研究によりivBuの血中動態や、前向き毒性評価を行い、高齢者など安全性が十分検討されていない患者群に対してのivBuの使用法の適正化を図る必要がある。

E. 結論

ivBu は経口製剤と比べて、投与に際しての認容性が高い可能性が示唆された。抗腫瘍効果や生着に与える影響も許容できるものである可能性が示唆された。しかしながら観察された毒性は依然高く、高齢者や臓器予備能が低下している患者群に対する安全性向上の必要がある。至適な投与量・方法の検討が急務であり、これを踏まえて臨床第一相試験を計画中である。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『カルシニューリンインヒビターによる至適 GVHD 予防法の検討』

分担研究者 中尾 眞二 金沢大学大学院医学系研究科/細胞移植学 教授

研究要旨

移植片対宿主病 (graft versus host disease, GVHD) の制御は同種造血幹細胞移植の治療成績を大きく左右する。シクロスポリン (cyclosporine, CsA) は GVHD 予防における key drug の一つであるが、その使用は経験的に行われており、CsA の至適投与法や、血中濃度と GVHD 発症の関連性についてこれまで十分な検討がなされていない。今回、血中濃度モニタリングによる CsA の用量調節が GVHD 発症予防に有用であるか否かを明らかにするために「同種造血幹細胞移植における CsA 至適投与法に関する検討を行うための多施設共同臨床試験」を実施した。その結果、HLA 適合血縁者間移植例においては、点滴静注開始後 3 時間 (点滴終了時) の血中濃度 (C3 値) を 800ng/mL 以上に維持すれば、急性 GVHD の発症を抑えられる可能性が示唆された。

A. 研究目的

移植片対宿主病 (graft versus host disease, GVHD) は、同種造血幹細胞移植の成績を左右する重大な合併症の一つである。1980 年代後半より、急性 GVHD 発症予防の key drug の一つとして用いられてきたシクロスポリン (cyclosporine, CsA) は、有益な効果が得られる治療域が限られているため、血中濃度モニタリングによる適切な用量調節が必要とされる。実際、腎移植や肝移植などの臓器移植領域では、拒絶反応抑制における CsA の血中濃度モニタリングの有用性がすでに確認されている。しかし、造血幹細胞移植領域においては、CsA の至適投与法や、血中濃度と GVHD 発症の関連性についてこれまで十分な検討がなされていない。

腎移植では、移植後の拒絶反応発症群と非発症群において、CsA のトラフ値には差は認められないが、AUC₀₋₄ を比較すると、拒絶反応発症群で有意に低いことが報告され、AUC の重要性が認識されるようになった。しかし、AUC によるモニタリングは煩雑で、患者負担も大きいことから、1 ポイント測定によるモニタリングで代用できないかが検討された。CsA 経口投与においては、投与 2 時間後の血中濃度 (C₂ 値) が AUC₀₋₄ と最も強い相関を示すことが明らかとなり、この C₂ モニタリングの有用性についてもすでにいくつか報告されている。

新潟大学において、同種造血幹細胞移植を受けた 73 例に関して、AUC₀₋₁₂ と各血中濃度との相関がレトロスペクティブに検討された。その結果、AUC₀₋₁₂ は点滴終了時の血中濃度 (C₃) 値と最も強く相関することが明らかとなり、C₃ 値をモニタリングすることが、急性 GVHD 発症の抑制に有用であることが示された。そこで、重症 GVHD 非発症例における AUC₀₋₁₂ を測定して、予測式から C₃ 値を算出した結果、HLA 適合血縁者間移植症例では 800ng/mL、非血縁および HLA 不適合血縁者間移植症例では 1000ng/mL が目標値として設定された。この C₃ 値を目標血中濃度としてモニタリングを行った症例と行わなかった症例間で、重症急性 GVHD の発症率を比較したところ、血縁症例では差は認められなかったものの、C₃ 値によるモニタリングを行った非血縁症例では、血縁症例と同程度まで GVHD の発症率が抑制された。

そこで、血中濃度モニタリング (点滴静脈注射時は C₃ 値、経口投与時は C₂ 値) による CsA の用量調節が GVHD 発症予防に有用であるか否かを明らかにし、同種造血幹細胞移植における CsA の標準的使用法の確立を目指すことを目的とした「同種造血幹細胞移植における CsA 至適投与法に関する検討を行うための多施設共同臨床試験」を実施した。

B. 研究方法

試験デザイン：多施設共同臨床試験（オープン試験）

参加施設：33 施設

対象：HLA 適合・1 座不適合血縁ドナーあるいは HLA 適合非血縁ドナーから同種骨髄移植あるいは同種末梢血幹細胞移植を受ける患者。

前処置：各施設に一任（ただし、骨髄非破壊的前処置例は除く）

GVHD 予防法：サンディミュン注射液を移植前日（day -1）より 1 回 1.5mg/kg/3 時間で 1 日 2 回 12 時間毎に点滴静注する。点滴静注は day 28 までとし、以後、経口摂取可能になった時点でネオオールの経口投与に変更する。併用するメソトレキセートは HLA 適合血縁ドナーからの移植例では day 1 に 10mg/m²、day 3, day 6 に 7mg/m²、それ以外の場合には day 1 に 15mg/m²、day 3, day 6 は 10mg/m² 投与する。

CsA の用量調節：点滴静注開始後 3 時間（点滴終了時）の血中濃度（C3）あるいは経口投与後 2 時間の血中濃度（C2）の目標値を、HLA 適合血縁者間移植例では 800ng/m²±100ng/m²、HLA 不適合血縁者間・HLA 適合非血縁者間移植例では 1000ng/m²±100ng/m²を維持するように適宜増減する。ただし、トラフ値（C0）は 300ng/m²を超えないものとする。移植後 day 60 までは目標血中濃度を維持し、その後は施設判断で適宜減量・中止する。

主要評価項目：移植後 day 60 までの急性 GVHD 発症率。

<倫理面への配慮>

参加施設は本試験の実施にあたって各施設の臨床試験審査委員会等の審査・承認を受ける。参加者には充分説明の上、文書で同意を得る。

患者登録は、匿名化された登録番号を用いて行う。研究結果を公表する際は、登録患者を特定できる情報を含まないようにし、登録患者のデータを研究の目的以外に使用しない。

C. 研究結果

本臨床試験には 102 例の登録があった。現在、登録症例の全データを解析中であるが、以下に中間集計結果を記す。

今回は、2006 年 6 月末までに登録された 75 例のうち、調査票のデータ記載に不備がなかった 48 例を

解析対象とした。内訳は HLA 適合血縁者間移植例（血縁一致）が 30 例、HLA 不適合血縁者間移植例が 3 例、非血縁者間移植例が 15 例であった。

主要評価項目である移植後 60 日目までの急性 GVHD (grade II-IV) の発症率は、血縁一致で 26.8%、血縁一致以外で 44.4%であった。急性 GVHD (grade II-IV) の発症は血縁一致の 1 例 (day 58) を除いて、全て移植後 40 日目までに発症していた。血縁一致例において、C3/C2 値の平均値が目標の 800ng/mL 以上であった症例 (n=18) は、800ng/mL 未満であった症例 (n=12) に比べて、有意に急性 GVHD の発症頻度が低かった ($\geq 800\text{ng/mL}$ は 11.1%、 $< 800\text{ng/mL}$ は 41.7%、 $p < 0.05$)。また、血縁一致以外の例において、C3/C2 値の平均値が目標の 1000ng/mL 以上であった症例 (n=6) は、1000ng/mL 未満であった症例 (n=12) に比べて、急性 GVHD の発症頻度は低い傾向にあった ($\geq 1000\text{ng/mL}$ は 33.3%、 $< 1000\text{ng/mL}$ は 50.0%、有意差なし)。これを、目標下限許容値の 900ng/mL で 2 群に分けて検討しても同様の傾向であった ($\geq 900\text{ng/mL}$ (n=7) は 28.6%、 $< 900\text{ng/mL}$ (n=11) は 54.5%、有意差なし)。

次に、移植後 42 日目までの血清 Cr 値の変動を検討した。血清 Cr 値が CsA 投与前と比べて変化がなかった症例 (n=22) の C3 平均値は 915ng/mL、C0 平均値は 193ng/mL であった。一方、血清 Cr 値が CsA 投与前と比べて 1.5 倍以上に上昇した症例 (n=25) の C3 平均値は 925ng/mL、C0 平均値は 253ng/mL であった。なお、C3 値が 1200ng/mL を超えると C0 値が 250ng/mL を超える傾向にあった。

D. 考察

今回の検討では、C3 値が目標血中濃度を維持できなかった症例において、急性 GVHD の発症頻度が高まる可能性が示唆された。

急性 GVHD 発症例を詳細に検討してみると、GVHD 発症時には直近の C3 値が目標血中濃度を下回っている例が多かった。本臨床試験では、C3 値を目標血中濃度±100ng/mL の範囲内になるよう CsA の用量を適宜調節するデザインとしたため、この範囲に収めようとしてかえって目標血中濃度を下回るケースが目立った。急性 GVHD はほとんどの症例において移植後 40 日目以内に発症していたことから、急性 GVHD 発症予防のためには、少なくともこの期

間継続して目標血中濃度を維持することが重要と考えられた。

CsA 投与における日常臨床上の問題点として、腎機能障害の出現が挙げられる。今回の検討では、血清 Cr 値が CsA 投与前と比べて 1.5 倍以上に上昇した症例は、前後で変化がなかった症例と比べて C3 値ではほとんど差が認められなかったが、C0 値は高い傾向が認められた。腎機能障害(血清 Cr 値の上昇)予防には、C0 値を 250ng/mL 以下に抑えておくことが有用であることが示唆された。C3 値は高値であってもその際の C0 値が低ければ腎機能障害も含めて有害事象は認めなかった。しかし C3 値が 1200ng/mL 以上になった場合には C0 値が 250ng/mL を超えていることが多かったので、C3 値に関しては 1200ng/mL 以下に抑えることも考慮する必要がある。なお、血清 Cr 値の上昇が 2 倍未満であれば、CsA の減量により速やかに改善した。

以上より、今後 CsA の血中濃度モニタリングに際しては、トラフ値および血清 Cr 値の推移で安全性を確認しながら、C3 値の目標範囲ではなく目標下限値を設定し、それを維持することが重要と考えられた。

E. 結論

- ①HLA 適合血縁者間移植例では、C3 値を 800ng/mL 以上に維持すれば、grade II 以上の急性 GVHD の発症頻度を有意に減らせることが示された。
- ②HLA 適合血縁者間移植以外の例では、C3 値を 900ng/mL 以上に維持すれば、grade II 以上の急性 GVHD の発症頻度を減らせる可能性が示唆された。
- ③腎機能障害(血清 Cr 値の上昇)予防には、C0 値を 250ng/mL 以下、C3 値を 1200ng/mL 以下に抑えることが有用である可能性が示唆された。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 PK/PD 理論に基づいた免疫抑制剤・タクロリムスの投与量適正化に関する研究 』

分担研究者 山本 弘史 国立がんセンター中央病院/薬剤部 部長

研究要旨

タクロリムス (TAC) は造血幹細胞移植における急性移植片対宿主病 (GVHD) 予防に重要な薬剤である。TAC 血中濃度と急性 GVHD 発症との関連性の検討および TAC 薬物動態パラメータの算出を行った。国立がんセンター中央病院で非血縁者間骨髄移植を実施し、生着が確認された患者を後方視的に調査した。TAC 血中濃度は症例ごとに変動幅が大きく、ばらついていたため、TAC 血中濃度と急性 GVHD 発症との関連性は見出せなかった。TAC 血中濃度と TAC 投与量から算出した TAC クリアランス (CL_{TAC}) は $0.044 \pm 0.037 \text{ L/hr/kg}$ と海外で報告されているものに比べ低値であった。 CL_{TAC} は個人差が大きいこと、また男女差を有する可能性が示唆された。

A. 研究目的

造血幹細胞移植の固形臓器移植と異なる特徴は、自己による移植片への拒絶反応だけでなく、移植されたドナー細胞による自己への攻撃も存在する点である。この反応は、治療効果を期待する移植片対白血病 (Graft-versus-leukemia ; GVL) 効果や移植片対腫瘍 (Graft-versus-tumor ; GVT) 効果を示す一方、正常細胞に対する反応 (GVHD) は患者予後を左右する治療関連毒性の1つとなっている。そのため、造血幹細胞移植では、いかにGVHDを予防するかが非常に重要である。

GVHD 予防に用いられる TAC は、血中濃度が高すぎる場合には腎障害、中枢神経障害等の毒性が現れること、また、血中濃度が低い場合には GVHD 予防効果が十分に発揮されないと考えられている。添付文書では目標 TAC 血中濃度として 10~20ng/mL が設定され、血中濃度モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring : TDM) を行うことが望ましいと記載されている。診療報酬においても「特定薬剤治療管理料」として高額な保険点数が算定され、その必要性・重要性は広く認められている。しかし、目標 TAC 血中濃度は腎障害のリスクという毒性の観点のみから推奨至適濃度が述べられており、血中濃度と臨床効果との直接的関係を示した報告はほとんどない。

現状の臨床において、目標 TAC 血中濃度を得られず、投与量の調節に難渋することは少なくない。

測定された TAC 血中濃度を元に投与設計を行うための方法論として、薬物動態 (Pharmacokinetics : PK) 解析が盛んに行われているが、そのほとんどは固形臓器移植患者を対象としたもので、造血幹細胞移植患者を対象とした薬物動態解析は少なく、日本人患者母集団における報告は見当たらない。さらに、数少ない海外の報告を比較すると、固形臓器移植を対象にした場合と造血幹細胞移植を対象にした場合では薬物動態の特徴に相違がある可能性が示唆される。

TAC は肝代謝によって体内から消失する薬剤であり、その主要な役割を果たすのが CYP3A4、CYP3A5、ならびに MDRP1 であるといわれている。これらの代謝酵素発現には人種差や遺伝多型による影響が多く報告されている。したがって、日本人の造血幹細胞移植時における TAC 投与設計を行うためには、同様の患者群における薬物動態データの集積ならびに評価が必要である。

そこで本研究では、GVHD予防のkey drugである TACにおいて、血中濃度と臨床効果、特に急性GVHDとの関係を検討するためにGVHDが発症するbreak pointを探索し、TAC血中濃度と臨床効果の関係を明らかにすること、および薬物動態パラメータとして TAC消失クリアランスを算出し、適切なTAC投与設計のためのデータを蓄積することを目的とする。

B. 研究方法

① TAC 血中濃度と急性 GVHD 発症との関連性検討：2004 年 9 月から 2006 年 12 月まで期間に国立がんセンター中央病院において非血縁者間骨髄移植を受け、GVHD 予防目的で TAC 持続投与を施行された症例のうち生着が確認された症例を対象とした。主要評価項目は急性 GVHD の発症割合とした。対象症例について、TAC 血中濃度、TAC 投与量、併用薬、急性 GVHD の発症の有無・発症時期・重症度 (Stage, Grade)、生着 (生着日)、および患者背景 (疾患、年齢、性別、植源 Source、前処置レジメン、HLA 等) を後方視的に調査した。調査症例は GVHD 発症群と非発症群に分け、両群における移植後の TAC 血中濃度推移を比較検討した。また、免疫抑制作用を有する薬剤 (メトトレキサート、ステロイド) の使用状況を調査し、TAC による急性 GVHD 予防効果への影響の有無を検討した。

② 造血幹細胞移植患者における TAC クリアランスの算出：2005 年 1 月から 2006 年 12 月までの期間に国立がんセンター中央病院において同種造血幹細胞移植を受け、GVHD 予防目的で TAC 持続投与を施行し、 $C_{24,TAC}$ を測定した症例を対象とした。主要評価項目は TAC 薬物動態パラメータ (TAC 消失クリアランス) とした。対象症例について、移植前日より移植後 21 日まで、あるいは持続静注終了までの TAC 血中濃度、TAC 投与量、併用薬、臨床検査値 (生化学・血液・クリアランス) 年齢、性別、身長、体重、移植 Donor、移植 Source、前処置レジメン等を診療録および処方オーダーリングシステムより後方視的に抽出した。なお、移植日において、TAC の代謝に影響を及ぼすことが指摘されている抗真菌剤のイトラコナゾール(ITCZ)、ポリコナゾール(VRCZ)を併用していた症例は除外した。添付文書に記載されている外国人データを根拠に 72 時間以上連続して投与量が不変だった場合を定常状態と定義し、測定された TAC 血中濃度より CL_{TAC} を算出した。

$$CL_{TAC} = R_{inf} / C_{SS,TAC}$$

R_{inf} ：点滴速度 $C_{SS,TAC}$ ：定常状態における血中 TAC 濃度

1 症例について、対象期間中に複数の CL_{TAC} が算出可能であった場合は、相加平均を該当症例の代表値とした。また、 $C_{24,TAC}$ と CL_{TAC} の関係より CL_{TAC} を推定する方法について検討した。

<倫理面への配慮>

本研究は、国立がんセンター中央病院倫理審査委員会による審査・承認の下に施行した。

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」(平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示)における「人体から採取された試料を用いない研究」の「既存資料のみ用いる観察的研究の場合」(第 3-1-(2)-②-イ)に属する。従って、改めて個別の同意取得は行わなかった。

C. 研究結果

① TAC 血中濃度と急性 GVHD 発症との関連性
対象期間における評価対象症例は 44 例。GVHD 発症群 21 例 (発症日中央値 29 日)、非発症群 23 例 (GVHD 発症割合 47.7%)。両群の患者背景に差はなかった。TAC は day-1 より持続静注(0.03mg/kg)または内服(0.12mg/kg)にて開始。発症群の発症日中央値前の 1 週(移植後 day22-29)の血中濃度は 10.8 ± 4.5 [3.0-19.0](mean \pm SD[range])ng/mL であった。非発症群の同期間(移植後 day22-29)の血中濃度は 11.3 ± 4.3 [4.3-22.1]であり発症群と有意な差を認めなかった。また、血中 TAC 濃度の移植後週毎の比較においても両群間に差を認めなかった。免疫抑制作用を有する薬剤の使用も影響がなかった。

② 造血幹細胞移植患者における TAC クリアランスの算出

対象期間における評価対象症例は男性 23 例、女性 14 例の合計 37 例であった。算出された CL_{TAC} は全体で 0.044 ± 0.037 L/hr/kg (mean \pm S.D) であり、男性 0.036 ± 0.019 L/hr/kg、女性 0.058 ± 0.019 L/hr/kg と男女差を認めた ($P=0.03$)。年齢および前処置レジメンは CL_{TAC} に影響を与える因子とは認められなかった。 $C_{24,TAC}$ の逆数と CL_{TAC} との関係は相関を認めた ($R^2=0.320$ 、 $P<0.01$)。 $C_{24,TAC}$ の分布には男女差があり ($P<0.01$)、 $C_{24,TAC}<10$ であったのは女性のみ、 $C_{24,TAC} \geq 20$ であったのは男性のみであり、分布に大きな偏りが見られた。 $10 \leq C_{24,TAC} < 20$ では、 $CL_{TAC} = 0.015 \sim 0.089$ と大きくばらついていた。

D. 考察

「①TAC 血中濃度と急性 GVHD 発症との関連性」の検討より、急性 GVHD 発症群と非発症群における移植後同期間での血中 TAC 濃度の比較では両群間に有意な差を認めなかった。よって、急性 GVHD を抑制できる血中 TAC 濃度は明らかにならなかった。対象とした 44 症例の TAC 血中濃度推移には、大きなばらつきがあり、TAC 血中濃度に基づいた投与量調節が不十分であった可能性が考えられる。今後、投与方法を確立させ、血中濃度のばらつきを少なくした上で、検討をする必要性が示唆される。急性 GVHD 発症抑制を目的とした目標 TAC 血中濃度の設定には、まず安定した TAC 血中濃度推移を得ることが重要であると思われる。そのために、薬物動態学的理論を活用した症例ごとの投与设计方法を確立することを目指したい。

「②造血幹細胞移植患者における TAC クリアランスの算出」は、造血幹細胞移植症例を対象とした TAC 薬物動態パラメータを求めることを目的としており、非常に重要な研究となった。「②造血幹細胞移植患者における TAC クリアランスの算出」研究において我々が算出した CL_{TAC} はこれまでの海外の研究者による報告と比べて低値であり、本邦における固形臓器移植症例を対象とした報告と比べても低値を示した。年齢、前処置レジメンは CL_{TAC} の変動要因として認められなかったが、男女差は影響因子となる可能性が示唆された。同様に持続静注開始後 24 時間における TAC 血中濃度 ($C_{24,TAC}$) においても男女差が見られ、 $C_{24,TAC}$ は CL_{TAC} と負の相関を示した。より正確に Dose-Adjustment するための採血スケジュールは再考する必要がある。一方で、男性においては、副作用発現 Risk である $C_{24,TAC} > 20$ となる可能性が女性に比べて高く、副作用回避の観点から $C_{24,TAC}$ を測定する意義はあると思われる。本研究で明らかとなった男女差の理由について、遺伝多型の影響も含めたより一層の検討が必要と思われる。

E. 結論

タクロリムス (TAC) の血中濃度と急性移植片対宿主病 (GVHD) との関連性について調査した。

「TAC 血中濃度と急性 GVHD 発症との関連性」を調査した後方視的検討により、急性 GVHD 発症群と非発症群における移植後週毎における TAC 血中濃度を比較したが両群間に差は認められず、推奨 TAC 血中濃度を GVHD 予防効果の面から提案することはできなかった。対象症例の TAC 血中濃度推移には、大きなばらつきがあり、TAC 血中濃度に基づいた投与量調節が不十分であった可能性が考えられる。急性 GVHD 発症抑制を目的とした目標 TAC 血中濃度の正確に設定するには、安定した TAC 血中濃度推移を得ることが重要であると思われる。

今後、投与方法を確立させ、TAC 血中濃度推移のばらつきを少なくした上で、再度検討をする必要があると考える。そのためには、薬物動態学的理論を活用した投与设计方法を臨床利用可能なまでに確立することが重要であり、それを実現するための第 1 歩として「造血幹細胞移植患者における TAC クリアランス (CL_{TAC}) の算出」を后方視的調査により行った。

我々が算出した CL_{TAC} はこれまで海外で報告されてきたものと比べて低値であり、本邦における固形臓器移植症例を対象とした報告と比べても低値であった。これより、日本人の幹細胞移植症例群では TAC 薬物動態に特徴が存在する可能性が示唆された。 CL_{TAC} の変動要因としては、男女差が存在する可能性が示唆され、年齢、前処置レジメンは変動要因とは認められなかった。

これより、同様の母集団（日本人での造血幹細胞移植症例）において患者同意に基づく薬物動態試験を実施することの妥当性が検証された。平成 20 年度は、より詳細な薬物動態パラメータを求め、変動要因となりうる背景因子を探るための研究、および代謝酵素における遺伝多型の影響などを検討する研究を計画、実施していく予定である。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

① TAC血中濃度と急性GVHD発症との関連性検討

Table.1 対象患者背景

Table.2 患者背景～MTX による影響

Table.3 急性GVHD発症割合

Fig.1 患者背景～ステロイドによる影響

Fig.2 急性GVHDの発症状況

Fig.3 移植後週毎のTAC血中濃度比較

Fig.4 平均TAC血中濃度の推移

Fig.5-1 全症例のTAC血中濃度推移(急性GVHD発症群)

Fig.5-2 全症例のTAC血中濃度推移(急性GVHD非発症群)

Table.1 患者(移植)背景

		GVHD(+)	GVHD(-)	p値	
症例数(n=44)		21	23		
性別	男	14	13	0.548	
	女	7	10		
年齢(歳)	中央値	39	48	0.122	
	範囲	27-62	27-66		
疾患	急性骨髄性白血病	11	9	0.382	
	急性リンパ性白血病	2	1		
	慢性骨髄性白血病	2	1		
	骨髄異形成症候群	1	7		
	悪性リンパ腫	4	4		
	その他	1	1		
	前処置レジメン	BU/CY	7		11
	CY/TBI	5	5		
	Flu/BU/TBI	3	2		
	Flu/BU/ATG	3	3		
	2CdA/BU/TBI	1	1		
	その他	2	1		
HLA(GVHD方向)	血清型不適合	(-)	21	21	0.489
		(+)	0	2	
	DNA型不適合	(-)	16	18	1.000
		(+)	5	5	

Fig.1 ステロイドによる影響

移植後4週間の使用調査
各週総投与量比較(プレドニゾン換算)

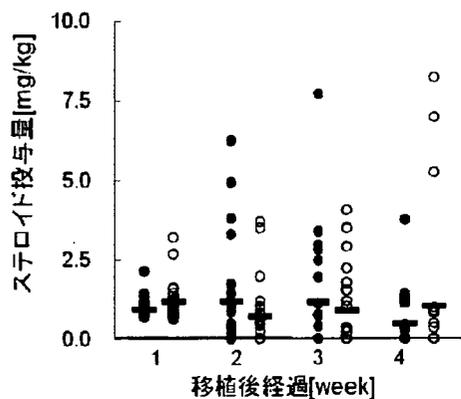


Table.2 MTX による影響

移植後 day1,3,6,11の MTX 投与について～

	平均値±標準偏差		
	GVHD (+)	GVHD (-)	p値
投与回数	3.57 ± 0.9	3.65 ± 1.0	0.781
投与量 (mg/m ²)	28.9 ± 8.2	28.1 ± 7.1	0.755

Table.3 急性GVHD発症割合

	GVHD (+)	GVHD (-)
症例数 (n=44)	21	23

47.7%		

急性GVHD発症群(n=21)における
発症日中央値：day29

Fig.2 急性GVHDの発症状況

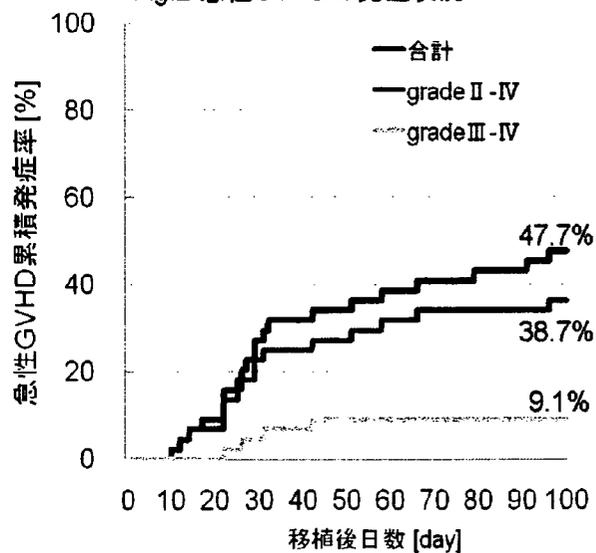


Fig.3 移植後週毎のTAC血中濃度比較

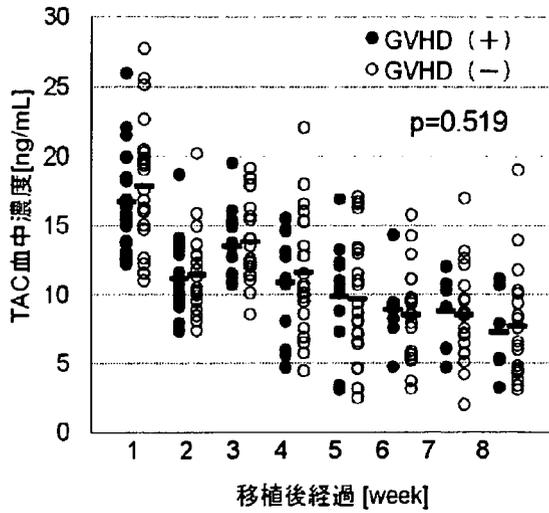


Fig.4 平均TAC血中濃度の推移

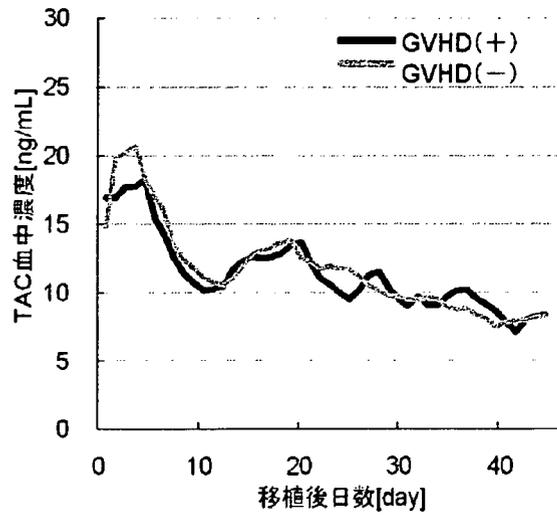


Fig.5-1 全症例のTAC血中濃度推移
(急性GVHD発症群)

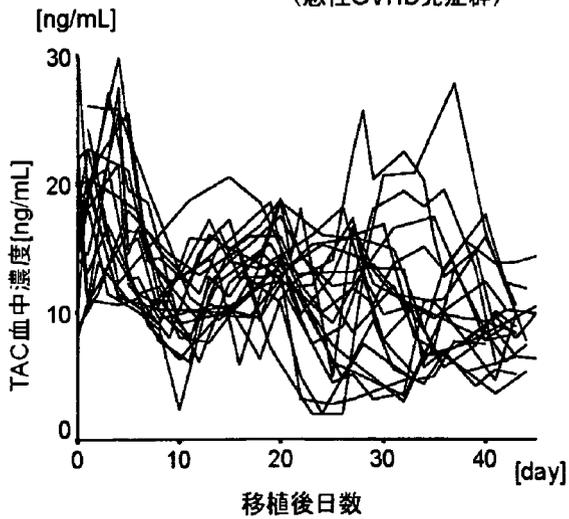
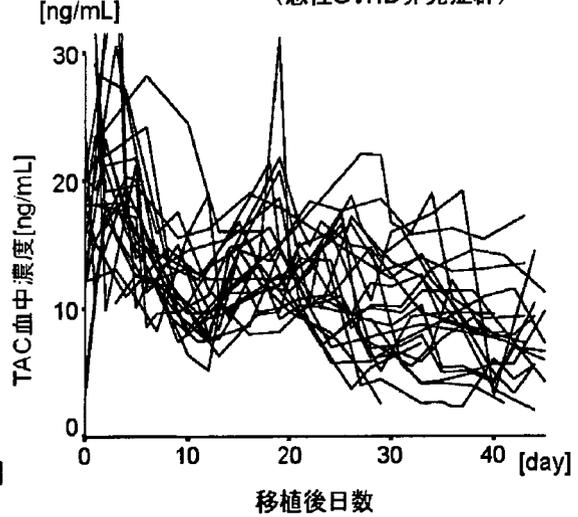


Fig.5-2 全症例のTAC血中濃度推移
(急性GVHD非発症群)



② 造血幹細胞移植患者におけるTACクリアランスの算出

Fig.1 移植当日およびday5、day10における投与量の分布

Fig.2 TAC投与と血中TAC濃度の推移(模式図)

Table.1 Patients characteristics

Fig.3 CLTACの男女別Histogram

Fig.4-1 CLTACと性別・年齢との関係

Fig.4-2 CLTACと全処置レジメンとの関係

Fig.5 CLTACと $1/C_{24-TAC}$ との関係、回帰検定

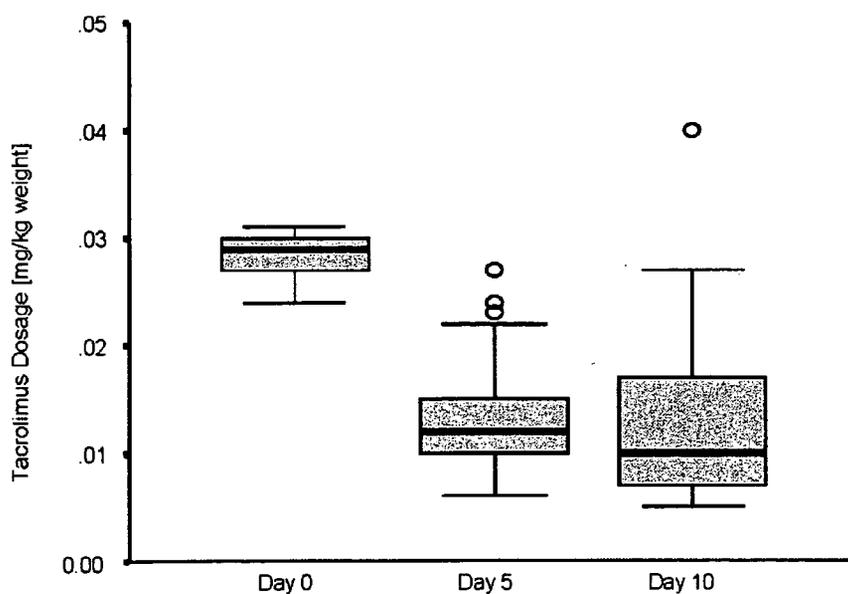


Fig.1 移植当日およびday5、day10における投与量の分布

ほぼすべての症例で、初期投与量(0.03mg/kg)から減量しており、初期投与量が多い可能性が示唆される。Overdoseを回避するためには、早期の指標が必要であり、これまで、 C_{24-TAC} を用いてきた。