

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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 慎一郎

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成 21 (2009) 年 4 月

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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 慎一郎

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成 21 (2009) 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 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』
- P5～8 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』
- P12～15 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 16～24)
- P25～26 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』
- P27～29 長藤 宏司 / 久留米大学医学部
『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』
- P30～32 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』
- P33～35 加藤 裕久 / 昭和大学薬学部
『造血幹細胞移植に用いられる薬剤の PK/PD プロファイルに関する研究』

III. P36～ 研究成果 (論文発表) の刊行に関する一覧

IV. P39～ 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 』

研究代表者 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

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事を目的として、移植前処置法、ならびに免疫抑制療法の個別化、最適化を図るための臨床研究を実施した。移植前処置には致死量をはるかに超える大量の抗がん剤がもちいられ、免疫抑制には薬物動態の個人差が極めて大きい各種免疫抑制剤が用いられる。これらの薬物は同種造血幹細胞移植の成功の鍵となる最も重要な要素であり、薬理動態試験などの臨床試験に基づいて最適化する事が可能である。しかし、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を更に継続し、本年度においては以下の研究成果を得た。

1. 免疫抑制剤の使用法の最適化に関する検討

同種造血幹細胞移植時に広く用いられている免疫抑制剤である、シクロスポリンとタクロリムスについて薬理学・薬物動態試験を実施した。シクロスポリンについては、多施設共同前向き試験を実施し、血中濃度モニタリングとして従来から副作用のモニターのために用いられている投与直前値（トラフ値）に加え、効果のモニターとして投与 2-3 時間値を指標に投与量の調節を行う事の有用性が示された。タクロリムスについては、静注から経口に切り替える際の用量設定について検討した。経験論的に静注投与時の 3-4 倍が用いられてきたが、通常 4 倍が適切であり、一部の症例ではそれ以上の投与量が必要になる事が判明した。

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、年齢により代謝のスピードが大きく異なる事から、至適投与量が十分に分からない小児例について前向きに検討した。薬物動態の個人差は代謝酵素遺伝子の多形のみならず、様々な要因が関与しており、テスト量の薬物動態モニタリングに基づくその後の投与量設計が有用である可の末意が示された。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

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、シドフォヴィルの前方視的治療研究を行い、1mg/kg x3週の比較的低用量による投与が有用であり、毒性も軽減される可能性が示された。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。

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、骨髓、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、特に適正な投与量が未確立の小児例に関して、前向き薬物動態試験を行い、その適正使用を確立する事を目指した。また、高齢者や臓器機能低下患者等の特別な患者軍に対する適正使用方法についても、薬物動態試験を計画した。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多施設共同前向き試験を実施した。また、タクロリムスについては、静注製剤から経口投与に切り替える際の投与量について確立したデータが存在せず、薬剤添付文書にも記載がない事から、これを明らかにする薬物動態試験を実施した。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) 薬物濃度測定結果に基づいて、投与量が個別化された静注タクロリムス製剤を経口で切り替える際、その至適投与量を推定する薬物動態試験を実施した。また、この根拠となる経口タクロリムスのバイオアベイラビリティの個人差に関わる要因を後方視的に解析した。
- 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する小児患者を前向きに検討し、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した。薬物動態の個人差を決める因子について、薬物代謝酵素の遺伝子多形を含めた探索的に検討した。また、これらの結果から、テスト投与の薬物動態解析を個々に実施する事により、実際に投与する際の投与量を個別化する事の有用性を検討した。

- 3) 造血幹細胞移植後の重篤な合併症である、出血性膀胱炎に対するシドフォビル（シドフォビル）の有用性を検討する臨床試験を実施した。

<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權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. 経口タクロリムスの造血幹細胞移植患者におけるバイオアベイラビリティは 20-25% であり、同じ AUC を得るためには、静注投与時の 4 倍以上が必要である事が明らかとなった。現在薬剤添付文書には経口投与への切り替えの際の投与量については記載がない。臨床現場では広く「静注投与量の 3-4 倍」という経験則が用いられているが、必ずしも適切とは言えず、実際に経口投与に切り替える際に血中濃度が極端に低下し、GvHD を発症するケースもみられる。従って、本研究結果は更に十分に検討した上で、薬剤添付文書の記載に反映する事を、製薬メーカーに自主改訂の可能性について検討中である。
2. 小児における静注ブスルファン製剤の薬物動態は個人差が極めて大きく、単に年齢や体重だけでは最適な投与量を決定する事が困難である事が判明した。薬剤代謝酵素である GST 遺伝子多形は、薬物動態の個人差に関与する一要因ではあるものの、それだけで個々の患者の薬物動態を予測する事は困難であった。テスト投与の薬物動態解析を個別に実施し、その結果から実際の投与量を個別化する事の有用性が示唆されたが、検討症例数は十分ではなく、今後も症例を積み重ねて研究を継続する事となった。
3. 出血性膀胱炎に対して、シドフォビル 1mg/kg x 3/週という低用量の投与により、評価可能な 14 例中 11 例に改善がみられ、重篤な有害事象は見られなかった。特にシドフォビルの副作用として問題となる腎障害については、その他免疫抑制剤などの腎毒性を有する薬剤を複数投与している患者であるにも関わらず、Grade2 が 1 例のみにみられたに過ぎなかった。従って、本治療レジメンは非常に有望であると思われる。

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法の適正化に関する臨床試験の計画と実施 』
研究分担者 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投与量について検討してきたが、その他の免疫抑制剤であるプログラフや抗胸腺細胞グロブリン(ATG、サイモグロブリン)について、臨床試験の可能性などについて検討した。

A. 研究目的

これまで、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）において移植片対宿主病(GVHD)をコントロールするために用いる免疫抑制剤であるシクロスポリンの適正な使用方法、特に経口投与の可能性について、その至適量や薬物動態について検討してきた。これに加えて、同様のカルシニューリン阻害剤であるプログラフや抗胸腺細胞グロブリンについても、その至適投与量などについて明らかにすることを目的とした。

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、カルシニューリン阻害剤としてプログラフを用いる場合の投与量調整と病態との関連性について明らかにすることを目的に臨床研究プロトコルの検討を行った。また、新たに造血幹細胞移植の前処置および GVHD 治療に保険適応となったサイモグロブリン (ATG) の高齢者における適正な投与量や投与方法についての研究プロトコルの検討を行った。

<倫理面への配慮>

新たな研究プロトコルは国立がんセンター倫理委員会の承認の下に行われる予定である。それ以外の検討については、これまで一般的に行われている臨床の範囲内で検討を進める。

C. 研究結果

プログラフにおける研究では共同研究者らのデータにより、同薬剤では投与量と血中濃度の関係において個人差が大きく、ネオールで行ったよう投与量設定が難しいことが示唆され、現在さらにプロトコルの検討中である。一方、サイモグロブリンに関しては、ミニ移植の前処置としてフルダラビン、ブスルファンに加えることにより、安全性や移植の完遂性などについて検討を開始した。これまで、4 例の同種ミニ移植をパイロット的に行いその評価中である。

D. 考察

高齢者では若年者と異なる毒性が出現することが多く、特にプログラフでは内服シクロスポリン（ネオール）の薬物動態以上に個人差が大きいことが示唆された。また、サイモグロブリンにおいても同様の ATG 剤であるゼットプリンよりも副作用が多い可能性が示唆され、それらを十分に考慮した上での検討が重要である。

E. 結論

高齢者における安全な同種造血幹細胞移植療法の確立には、免疫抑制剤の緻密な至適投与量の調整が重要であり、現在研究プロトコルを検討中である。

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

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

研究分担者 内田 直之 国家公務員共済組合連合会虎の門病院/血液内科 医員

研究要旨

造血器悪性腫瘍患者の同種臍帯血移植における静注 busulfan (ivBu) 製剤の安全性を、後方視的に解析した。21 名を対象に、ivBu は 6.4-12.8mg/kg の範囲で使用した。全例予定量の投与を完遂し、移植後 28 日以内の治療関連毒性は何れも許容範囲内であった。累積好中球回復率は 80% 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 6 名ずつで、1 年全生存率は 61.1% 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、臍帯血を用いた移植前治療における ivBu の有用性を示唆している。臍帯血移植における移植前処置薬としての更なる臨床データ集積と、前向き臨床研究により ivBu の使用方法の適正化を図る必要がある。

A. 研究目的

Busulfan (Bu) は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¹⁾。Bu の効果と毒性は血中濃度に依存し、内服製剤では bioavailability のばらつきが問題となった²⁾。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、血中濃度の患者間でのばらつきが少なく、また肝臓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^{3,4)}。移植前治療薬として使用される他の薬剤と比べて毒性が低いことは、臓器障害を有したり高齢の患者群に対して有望であると考えられる。我々は昨年度の本班研究で、ivBu を用いた移植前治療 (幹細胞源は血縁骨髄・末梢血幹細胞、非血縁骨髄、臍帯血を含む) を実施した 36 名の造血器疾患の後方視的解析を行い、ivBu を含む移植前治療が実施可能であることを示した。

骨髄や末梢血幹細胞を用いた同種移植においては Bu は 20 年以上の歴史があるが¹⁾、臍帯血移植前治療としての位置づけは依然確立しているとはいえない。Duke 大学によると、Fludarabine (Flu) と併用した移植前治療を用いた同種臍帯血移植で、ドナー由来の好中球回復が認められたのは 10 人中わずかに 2 人と極めて低い生着率を報告し、Flu + ivBu が臍帯血細胞の生着を促進しない可能性を示した⁵⁾。国内からも小松らは Flu + 内服 Bu 8mg/kg の前治療による臍帯血移植で、17 人中 9 人しか生

着達成できなかったことを報告している⁶⁾。臍帯血移植前治療として使用される薬剤としては melphalan (Mel)^{9,10)} や cyclophosphamide (Cy)¹¹⁾ があるが、それぞれ消化管毒性や心毒性などの特徴的な毒性を有し、臓器障害を有したり高齢者などの治療関連毒性が問題になる患者群に対しての使用は困難であった。ivBu はそれらの毒性が低く、他剤と比べて安全性が高いことが期待される。そこで、今回虎の門病院で ivBu を使用した移植前処置を行って骨髄非破壊的同種臍帯血移植を行った患者を後方視的に解析し、毒性と生着について検討し、ivBu の臍帯血移植における位置づけと、安全に使用できる条件を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2007 年 6 月から 2008 年 4 月までに、虎の門病院で Flu + ivBu を含む移植前処置を使用して同種臍帯血移植を実施した 21 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。予定投与量が投与できなかった患者に関して

はその理由を検索し、ivBu 投与との因果関係を検討した。

2. 移植後 28 日以内の治療関連毒性
NCI の共通毒性基準 (CTCAE 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. 治療関連死亡
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治療関連死亡と定義した。
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 法を用いて解析した。
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

対象患者 21 名の年齢中央値は 56 (21-71) 歳、男性 16 名女性 5 名であった。診断名は急性骨髄性白血病 17 名、骨髓異形成症候群 (MDS) 1 名、急性リンパ性白血病 3 名で、疾患病期は標準リスク (急性白血病の第一・第二寛解期、MDS RA) 2 名 (10%)、高リスク (標準リスク以外) 19 名 (90%) であった。移植前処置は全例 Flu を含む骨髄非破壊的前処置を用い、Flu と ivBu のみが 2 名、Mel 40-140mg/m² との併用が 10 名、全身放射線照射 (Total body irradiation, TBI) 2.8Gy との併用が 8 名で、残りの 1 名は Flu + ivBu に Mel 40mg/m²、TBI 4Gy を併用した。ivBu は 6.4mg/kg が 11 名、9.6mg/kg

が 4 名、12.8mg/kg が 6 名であった。移植臍帯血はレシピエントと HLA が 4/6 一致が 20 名、5/6 一致が 1 名で、輸注された有核細胞数は中央値 2.56x10⁷/kg (範囲: 2.0-4.46x10⁷/kg)、CD34 陽性細胞数は中央値 0.82x10⁵/kg (0.48-1.96x10⁵/kg) であった。GVHD 予防は tacrolimus + mycophenolate mofetil が 11 名、tacrolimus 単独が 9 名、cyclosporine A 単独が 1 名であった。詳細を表 1 に示す。

1. ivBu 投与完遂率: ivBu 投与中に、投与中止を要する重篤な有害事象は発生せず、対象患者全例で予定投与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: 表 2 に詳細を示す。NCI CTCAE version 3.0 の grade II 以上の毒性を全例に認めた。発熱性好中球減少症を中心とする感染症が 20 名 (95%)、粘膜炎・口内炎が 15 名 (71%)、下痢が 14 名 (67%) と高率であった。肝毒性を 10 名 (48%) に認めたが、Bu 投与に伴う重篤な合併症である肝類洞閉塞症候群の発症は認めなかった。これまでの自験例における、ivBu を含まない移植前処置による臍帯血移植と比べて、粘膜炎・口内炎の頻度が高い傾向にあった (ivBu 有 71% vs 無 2%)。
3. 生着率及びドナー細胞の完全キメラ達成率: 16 名が好中球生着に到達した。到達しなかった 5 名中 1 名が移植片拒絶、1 名は生着前再発、3 名が生着前死亡であった。累積生着率は 80% となった。生着者全員で完全ドナー型キメラを認めた。移植から生着までの期間は中央値 19 (範囲: 12-30) 日と、ivBu を含まないこれまでの既報告と遜色ない結果であった。
4. 治療関連死亡: 生存例の観察期間中央値が 398 (162-532) 日で、21 名中 9 名が死亡した。再発死亡 5 名、非再発死亡 4 名であった。非再発死亡 4 名の内訳は敗血症 1 名、間質性肺炎 1 名、肺合併症 (詳細不明) 1 名、生着不全 (感染症死) 1 名であった。移植後 100 日までの累積非再発死亡率は 19% であった。
5. 原疾患の累積再発・進行率: 6 名で原疾患の再発を認めた。再発までの期間の中央値は 60 (12-138) 日であった。
6. 全生存率・無病生存率: Kaplan-Meier 法による 1 年全生存率、無病生存率はそれぞれ 61.1%、40.4% と算出された。

【表 1. 患者背景】

性別		
男性	16 (76)	
女性	5 (24)	
年齢 (歳)		
中央値 (範囲)	56 (21-71)	
診断名		
AML	17 (81)	
CR	0	
Untreated	3 (14)	
1 st relapse	3 (14)	
2 nd relapse	5 (24)	
3 rd relapse	2 (10)	
Primary induction failure	4 (19)	
MDS RA	1 (5)	
ALL	3 (14)	
CR2	1 (5)	
2 nd relapse	2 (10)	
疾患リスク		
標準	2 (10)	
高	19 (90)	
HCT-CI		
0	4 (19)	
1	9 (43)	
2	2 (10)	
3<	6 (29)	
ECOG Performance status		
0	1 (5)	
1	17 (81)	
2	3 (14)	
過去の移植回数		
0	12 (57)	
1	7 (33)	
2	1 (5)	
3	1 (5)	
移植前処置		
Flu / ivBu 6.4 / Mel 80	1 (5)	
Flu / ivBu 6.4 / Mel 120	1 (5)	
Flu / ivBu 6.4 / Mel 140	2 (10)	
Flu / ivBu 6.4 / TBI 2	3 (14)	
Flu / ivBu 6.4 / TBI 8	4 (19)	
Flu / ivBu 9.6 / Mel 80	2 (10)	
Flu / ivBu 9.6 / Mel 140	1 (5)	
Flu / ivBu 9.6 / Mel 80 / TBI 4	1 (5)	

Flu / ivBu 12.8	2 (10)
Flu / ivBu 12.8 / Mel 80	3 (14)
Flu / ivBu 12.8 / TBI 4	1 (5)
GVHD 予防法	
CSA alone	1 (5)
TAC alone	9 (43)
TAC / MMF	11 (52)

AML indicates acute myeloid leukemia; MDS RA, myelodysplastic syndrome refractory anemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; HCT-CI, hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index; Flu, fludarabine; Mel, melphalan; TBI, total body irradiation; ivBu, intravenous busulfan; CSA, cyclosporine A; TAC, tacrolimus; and MMF, mycophenolate mofetil.

【表 2. 治療関連毒性 (全症例 21 名)】

	Grade (NCI-CTCAE v.3.0)					Total (%)
	II	III	IV	V		
肝臓	6	2	2	0	10	(48)
消化管						
下痢	7	7	0	0	14	(67)
粘膜炎・口内炎	6	8	1	0	15	(71)
腎・非尿生殖器	4	2	1	0	7	(33)
心・不整脈	0	0	1	0	1	(5)
肺・上気道	1	0	0	2	3	(14)
感染症	0	19	0	1	20	(95)
神経系	0	2	1	0	3	(14)

D. 考察

ivBu製剤を使った臍帯血移植の後方視的研究である。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。ivBuを含む前処置が他の移植前処置と比べ、口内炎・粘膜炎の頻度・重症度が高い傾向があった。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。また、移植片の拒絶は2名のみで、17名でドナー由来細胞の生着・完全ドナー型キメラへの移行が達成できた。移植片拒絶の1名はFlu + ivBuのみの移植前

処置で、既報告とも矛盾しない。一方Flu + ivBuに MelかTBIが加わると、生着率及び移植から生着までの期間共に、ivBuを含まない前処置とほぼ同等の結果が得られることがわかった。抗腫瘍効果も、1年全生存率61.1%で疾患リスクの高い患者背景を考慮すると有望である可能性を示唆している。今後、多施設共同の前向きivBuによる同種造血幹細胞移植の臨床研究によりivBuの血中動態や毒性の評価を行い、さらなるivBuの使用法の適正化を図る予定である。

E. 結論

ivBuを含む移植前治療は、骨髄や末梢造血幹細胞移植領域ではほぼ確立していたが、臍帯血移植においても、十分な生着が得られ、許容できる毒性と、期待できる抗腫瘍効果を発揮でき、有望であることが示唆された。これまで臍帯血移植で頻用されているCyやMelは、それぞれが有する一定の毒性のために、臓器障害を有したり高齢者に対して実施が困難であった。今回ivBuを含む前治療で口内炎・粘膜炎の頻度・重症度が高いことが示唆されたが、直接死亡につながる合併症とはなっておらず、他剤と比べて、認容性は高いとみなしうる。ivBu12.8mg/kgは、骨髄破壊的な量であり、臓器障害を有したり高齢者に対しても実施可能な骨髄破壊的前治療となりうる可能性を有しており、移植後の再発抑制効果が期待される。今後、至適な投与量の検討と、Flu + ivBuと組み合わせるものとして、MelかTBIか、かつ至適量は、などについての検討が必要である。また、今回の検討を多施設で前向きに検討し、エビデンスレベルを高める必要がある。

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』
研究分担者 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

シクロスポリン (CsA) は同種造血幹細胞移植時の急性移植片対宿主病 (急性 GVHD) 予防における key drug の一つである。しかし、その使用は経験的に行われており、CsA の至適投与法や、血中濃度と急性 GVHD 発症と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、CsA の血中濃度モニタリングによる投与量調節が急性 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、点滴静注開始後 3 時間 (点滴終了時) の血中濃度 (C3) あるいは内服後 2 時間の血中濃度 (C2) を目標値以上に維持すれば、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治療成績を左右する重大な合併症の一つである。シアトルグループが開発したシクロスポリン (cyclosporine, CsA) と短期メトトレキサート (methotrexate, MTX) の併用は、最も標準的な GVHD 予防法として既にその有用性が確立されている。しかし、CsA の具体的な投与法については、「移植前日より 3 mg/kg/日 で投与開始すること以外は特に統一されておらず、各施設の経験と判断に基づいて実施されているのが実情である。

CsA の体内薬物動態は様々な要因の影響を受けることから、常に血中濃度をモニタリングしながら投与量を調節することが望ましいとされている。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血中濃度モニタリングの有用性がすでに実証されている。しかし、造血幹細胞移植領域においては、CsA の血中濃度と急性 GVHD 発症率との関連性について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 トラフ値に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 の重要性が指摘されている。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どうかを検討された。その結果、CsA の経口投与においては、内服 2 時間後の血中濃度 (C2) が AUC₀₋₄ と最も強い相関を示すことが明らかとなった。

一方、造血幹細胞移植後の早期では、CsA は主に点滴静注されるため、AUC₀₋₁₂ が重要であると考えられる。新潟大学の 73 例において AUC₀₋₁₂ と各血中濃度との相関が検討された。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、GVHD の抑制に有用であることが示唆された。

これらの結果をもとに、CsA の 3 時間点滴静注 1 日 2 回投与法で静注開始後 3 時間の CsA 血中濃度 (C3) あるいは CsA 内服 2 時間後の血中濃度 (C2) を一定濃度に保つように用量調節した場合の、移植後 60 日までの II 度以上の急性 GVHD 発症率を多施設で検討する「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：非盲検多施設共同臨床試験
(オープン試験)

参加施設：33 施設 (症例登録施設：24 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造血幹細胞移植を受ける患者。

前処置：シクロフォスファミドと全身放射線照射 (CY+TBI)、ブスルファンとシクロフォスファミド (BU+CY) あるいはこれらのレジメンから他の薬剤の追加などにより派生した変法 (いわゆる骨髄破壊の前処置) のみとするが、その選択は各施設に一任する。ただし、骨髄非破壊の前処置は除く。

GVHD 予防法：シクロスポリン (cyclosporine, CsA) と短期メトトレキサート (methotrexate, MTX) の併用。具体的には、サンディミュン注射液を移植前日 (day -1) より 1 回 1.5 mg/kg/3 時間で 1 日 2 回 12 時間毎に点滴静注する。点滴静注の必須期間は day 28 までとし、以後、経口摂取可能になった時点でネオオラルに変更してもよい。併用するメトトレキサートは HLA 適合血縁ドナーからの移植例では day 1 に 10 mg/m²、day 3, day 6 に 7 mg/m²、それ以外の場合は day 1 に 15 mg/m²、day 3, day 6 は 10 mg/m² 投与する。

シクロスポリンの用量調節：点滴静注開始後 3 時間 (点滴終了直前) の血中濃度 (C3) あるいは内服後 2 時間の血中濃度 (C2) の目標値：HLA 適合血縁者間移植例 800±100 ng/ml、HLA 不適合血縁者間・HLA 適合非血縁者間移植例 1000±100 ng/ml を維持するよう適宜増減する。ただし、トラフ値 (C0) は 300 ng/ml 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 grade II 以上の急性 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、診療録に保存する。

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

2004 年 5 月から 2007 年 3 月の 2 年 10 ヶ月間に、24 施設から 103 例の登録があった。今回は解析可能な 90 例について検討した。登録症例の内訳は HLA 適合血縁者間移植例 (血縁一致) が 55 例、HLA 不

適合血縁者間および非血縁者間移植例 (血縁一致以外) が 35 例であった。Grade II 以上の急性 GVHD 発症例の 96.8% は移植後 42 日までに発症していた。移植後 60 日間の grade II 以上の急性 GVHD 発症率は、血縁一致群で 25.8%、血縁一致以外群で 56.8% であった。これらの成績を従来の報告と比べると、血縁一致群では遜色ない結果であったが、血縁一致以外の群では満足のいく成績ではなかった。ただし、grade III 以上の重篤な急性 GVHD に限ると、血縁一致群で 13.7%、血縁一致以外群では 19.2% であった。この原因を突き止めるため、個々の症例の臨床経過を検討したところ、C3/C2 の目標血中濃度を下回ると急性 GVHD を発症している傾向があった。そこで、急性 GVHD 発症例では発症前 1 週間の C3 の平均値、非発症例では day 11~42 までの C3 の平均値を求め、この値が目標値以上であった群 (達成群) と目標値未満であった群 (非達成群) とに分けて急性 GVHD 発症率を比較したところ、血縁一致群では有意差がなかったものの (達成群 20.3%、非達成群 34.2%、 $p=0.252$)、血縁一致以外群では達成群 (n=11) の急性 GVHD 発症率は非達成群 (n=20) に比し有意に低かった (達成群 29.3%、非達成群 70.0%、 $p=0.014$)。更に、C3 の目標下限許容値である 900 ng/mL を指標として達成群 (n=18) と非達成群 (n=13) に分け、同様の結果が得られた (達成群 34.2%、非達成群 84.6%、 $p=0.001$)。

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ことが示唆された。

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。

シクロスポリン投与における日常臨床上的の問題点として、腎機能障害の出現が挙げられる。今回の検

討では、C3 値が許容上限値より高値であっても必ずしも腎機能障害の頻度は増加しなかった。

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 800 ng/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唆された。
- ②HLA 適合血縁者間移植以外の例では、C3 値を 1000 ng/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。なお、この目標値は 900 ng/mL に下げることが可能であることが示唆された。
- ③C3 値と腎機能障害（血清 Cr 値の上昇）発現との間には相関は認められなかった。

シクロスポリンの血中濃度モニタリングは、造血幹細胞移植後の急性 GVHD 発症予防においても有用であることが示唆された。今回の臨床試験では目標血中濃度の上・下限 100 ng/mL を許容値として、その範囲内に収めることを目指したが、GVHD 発症例では C3/C2 値が目標下限値を下回っている例が多かった。今回の検討では目標上限値を超えたことによる重篤な有害事象は認めなかったことから、急性 GVHD の発症予防には C3 目標値を下回らないように CsA の血中濃度を維持することが重要と考えられた。

F. 健康危機情報

今回の臨床試験登録症例においてはシクロスポリン脳症の合併例が3例認められたが、いずれの例もシクロスポリン血中濃度との関連は認められなかった。なお、シクロスポリン脳症は既に報告がある合併症である。

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 』
研究分担者 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が、薬物動態理論に基づく投与設計には課題が多い。今回、国立がんセンター中央病院で同種造血幹細胞移植を実施し TAC 投与を受けた症例の後方視的検討を行った。TAC バイオアベイラビリティは中央値 20~25%程度と推定された。経口投与時の初期投与量は持続静注の4倍では過少投与である可能性が高く、持続静注時のクリアランスが予測因子となる可能性を示した。しかし、経口投与開始による GVHD の発症 Risk 上昇は認められなかった。アゾール系抗真菌薬との併用時には TAC 血中濃度が上昇する薬物相互作用が見られ、VRCZ との併用では VRCZ の負荷投与の有無が動態を変化させる可能性を示した。

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」として高額の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。

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。特に造血幹細胞移植後は、消化管機能がほぼ完全に維持されている固形臓器移植と異なり、前処置における大量化学療法副作用、生着後の GVHD、サイトメガロウイルス感染症などが TAC 体内動態、とりわけ消化管吸収過程に大きく影響を及ぼしている可能性がある。実際に、持続静注から経口投与へ投与経路を変更する際は、持続静注投与量の3~4倍を経験的に初期投与量として設定することが多いが、血中濃度推移は多くの場合で予想通りにならない。持続静注開始時と並んで投与量の調節に難渋する場面である。

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、同様の症例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 予防に重要な役割を担う TAC について、より適切な投与設計を行うための薬物動態パラメータの算出、ならびにその変動要因の存在を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

①TAC持続静注から経口内服への投与経路変更による AUCの評価とその変動要因

2006年4月から2008年3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 TAC 薬物動態パラメータ (推定バイオアベイラビリティ) とした。対象症例について、TAC 血中濃度、TAC 投与量、併用薬、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調査した。調査症例は持続静注から経口内服への投与経路変更を基準として、その前後の投与量-血中濃度比を比較し、過去に報告されている TAC 経口投与時の血中濃度推定式¹⁾および AUC 推定式²⁾を用いてバイオアベイラビリティを推定した。さらに、投与経路変更時の血中濃度変動に影響を与えている因子について検討した。

- 1) $C_{SS} = C_{TL} \times (AUC_{po} / AUC_{TLpo}) = C_{TL} \times 1.4$
Nakamura Y et al., *Transplant Proc*, 37, 1725
- 2) $AUC_{po(0-12)} = 15.46 \times C_{TL} - 8.64$
Yoshida H et al., *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 34, 496

② TAC 持続静注から経口内服への投与経路変更と GVHD 発症との関連

「① TAC 持続静注から経口内服への投与経路変更による AUC の評価とその変動要因」の対象症例のうち、経口内服開始時において GVHD を発症していない症例を対象に、経口内服変更後の急性 GVHD 発症状況について評価した。①の調査項目に加え、急性 GVHD の発症の有無・発症時期・重症度 (Stage, Grade) を後方視的に調査した。

③ アゾール系抗真菌薬 (ITCZ, VRCZ) の併用による TAC 体内動態の変動

国立がんセンター中央病院において造血幹細胞移植を受け、TAC 投与中に ITCZ または VRCZ の投与が開始された症例を対象とした。対象症例について、TAC 投与に関する情報 (血中濃度、投与量、投与経路)、およびアゾール系抗真菌薬の併用状況 (投与量、投与経路、投与期間)、患者背景 (疾患、年齢、性別、植源 Source、前処置レジメン、HLA 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調査した。観察期間は、ITCZ または VRCZ の併用 (投与) 開始日を基準として 10 日前から投与 21 日後までとした。評価は、消失半減期の代替指標となる血中濃度-投与量比 (CD 比) を用い、併用前後の CD 比の比較、および併用後の CD 比の推移を観察した。

<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「既存資料のみを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 持続静注から経口内服への投与経路変更による AUC の評価とその変動要因

対象期間における評価対象症例は 69 例。Nakamura らの式から得られたバイオアベイラビリティは中央値 23.9% (範囲 6.5-68.3%)、Yoshida らの式では中央値 20.5% (範囲 4.7-61.3%) であった。バイオアベイラビリティが 20% 未満となる症例は Nakamura らの式で 26 例 (37.7%)、Yoshida らの式で 32 例 (46.4%; Yoshida ら) あった。バイオアベイラビリティが低い、すなわち投与経路変更時に C_{TL} が低値となる要因として、持続静注時クリアランスが C_{TL} 低値群 (I 群, n=31) で 0.050 ± 0.019 L/hr/kg、 C_{TL} 不変~高値群 (II 群, n=38) で 0.035 ± 0.017 L/hr/kg と有意に高値を示した ($P = 0.001$)。また、投与経路変更時の初期内服投与量も I 群 3.6 ± 1.6 mg/day、II 群 2.5 ± 1.2 mg/day であり、I 群で高値となる傾向を認めた ($P = 0.001$)。

② TAC 持続静注から経口内服への投与経路変更と GVHD 発症との関連

経口投与変更時にすでに GVHD が発症していた 23 例を除く、46 例を対象とした。経口投与が開始されてから GVHD (Grade I-IV) を発症したのは 14 例 (30.4%) であり、経口投与開始後~7 日目までが 5 例、8~14 日目までが 3 例と、投与経路変更後早期に発症する傾向が見られた。経口投与開始後に GVHD を発症した症例と GVHD を発症しなかった症例の最低 AUC (Nakamura らの式) は有意な差を認めなかった ($P = 0.062$)。

③ アゾール系抗真菌薬 (ITCZ, VRCZ) の併用による TAC 体内動態の変動

ITCZ 併用例は 12 例 (年齢中央値 46 歳; 範囲 27-65 歳)。CD 比上昇が 9 例、低下が 3 例であり、併用前後

で CD 比に差は認められなかった (P=0.204)。

VRCZ 併用例は 13 例 (年齢中央値 41 歳; 範囲 24-61 歳)。全例で CD 比の上昇 (最大 CD 比到達日: 中央値 day6; 範囲 day3-20) を認め、併用後に有意な CD 比の上昇を認めた (P=0.003)。また、VRCZ 併用例では、VRCZ 初回負荷投与の有無が最大 CD 比到達日数を延長する傾向が認められた (P=0.041)。さらに、最大 CD 比到達日以降、再び CD 比が低下する現象が、追跡可能であった 10 例全例で観察された。

D. 考察

①TAC 持続静注から経口内服への投与経路変更による AUC の評価とその変動要因

これまでに報告されている AUC の推定式と調査より得られた実際の C_{TL} を用いて、持続静注から経口内服への投与経路変更で AUC が保持されているかについて検討した。消化管からの吸収には個人差があり、AUC に影響を及ぼすことは予想通りであり、今回の検討でも個人差が大きいことが示された。現在臨床で行われている経口内服時の初期投与量設定はバイオアベイラビリティの中央値 25% に由来しているが、持続静注と同等の AUC を得られていたとは言えず、大半の症例が過少投与となっていたことが明らかとなった。こうした過少投与となる可能性の高い症例を予測する要因として、持続静注時のクリアランスの関与が示唆される。

②TAC 持続静注から経口内服への投与経路変更と GVHD 発症との関連

持続静注から経口投与へ投与経路後に GVHD を発症した症例は、投与経路変更後早期に発症している例が多く、経口投与開始当初は、GVHD の発現に注意を要する。その理由として、投与経路変更による AUC の低下が影響したと考えられたが、GVHD を発症しなかった症例の AUC と有意な差は認められなかった。もともと好発時期となる生着後数日以内に投与経路の変更を行っている症例が多いことや、内服開始直後は TAC 血中濃度・AUC が安定しないことが、評価を困難にさせていると考えられる。

③アゾール系抗真菌薬 (ITCZ, VRCZ) の併用による TAC 体内動態の変動

アゾール系抗真菌薬との相互作用により TAC 血中濃度を上昇させることが明らかとなった。ただし、その上昇割合は症例毎に大きく開きがあり、ITCZ 併用例の一部では CD 比低下も認めた。さらに、VRCZ 負荷投与の有無が最大 CD 比到達日数に影響を及ぼす可能性があること、最大 CD 比到達後に再び CD 比が併用前の水準まで低下することが明らかとなった。TAC とアゾール系抗真菌薬との併用においては、併用当日から TAC 投与量を減量する必要はなく、併用開始後の TAC 血中濃度モニタリングを継続して行い、推移に応じた対応が重要である。

E. 結論

昨年は、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、TAC 血中濃度と GVHD 予防効果の関係を見出すには、より安定した TAC 血中濃度推移を得ることが重要であり、その第 1 報として、持続静注時の TAC クリアランス (CL_{TAC}) を後方視的調査により算出し、 CL_{TAC} の変動要因として男女差が存在する可能性を示した。

本年は、経口投与において安定した TAC 血中濃度を得るための薬物動態的検討として、持続静注から経口内服への投与経路変更に着目し、文献調査と併せて経口投与の際の投与設計に有用となる情報の検索を試みた。TAC の経口投与時におけるバイオアベイラビリティの報告は造血幹細胞移植症例では少ないが、今回の検討から日本人におけるバイオアベイラビリティは中央値 20~25% 程度と推測された。しかし、個体差は非常に大きく、20% を下回る症例も多数見受けられた。そのため、経口投与開始によって TAC 血中濃度、すなわち AUC の低下を回避するためには、「持続静注時の投与量×4」の開始投与量では過少投与であり、それ以上の投与量を考慮する必要がある。さらに、AUC 低下の高リスク要因として、持続静注時における CL_{TAC} の重要性が見出され、 CL_{TAC} が大きい症例では、経口投与開始時から一層高用量の TAC 投与が必要である可能性が示唆された。

さらに、TAC 血中濃度を変動させる要因として薬物相互作用にも着目した。肝代謝型薬剤である TAC は、代謝酵素の競合拮抗作用を有する薬剤との併用で TAC 血中濃度が上昇する可能性を有する。とくに、アゾール系抗真菌薬の ITCZ と VRCZ は、TAC

の主要な代謝経路である CYP3A4 の強力な阻害作用を有することで知られているが、臨床像の詳細は明らかではなかった。今回、TAC と ITCZ あるいは VRCZ を併用した症例のほとんどで CD 比を上昇させるものの、その時期は ITCZ と VRCZ で異なること、さらに VRCZ 併用例では負荷投与の有無が最大 CD 比到達日数を大きく変える可能性が見出されたことは、TAC 血中濃度測定と再投与設計の時期を決定する上で有益な情報になると考えられる。

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

「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」
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

- ① TAC 持続静注から経口内服への投与経路変更による AUC の評価とその変動要因
 - ・ TAC の経口バイオアベイラビリティ(BA)
 - ・ 方法
 - ・ 対象症例の背景
 - ・ 推定 C_{TL} と実測 C_{TL} の比較
 - ・ 血中 TAC 濃度低下高リスク症例の予測因子
 - ・ TAC クリアランスと
 - ・ 推定 BA を反映する指標の関係

- ② TAC 持続静注から経口内服への投与経路変更と GVHD 発症との関連
【別添資料なし】

- ③ アゾール系抗真菌薬(ITCZ, VRCZ)の併用による TAC 体内動態の変動
 - ・ 方法
 - ・ 患者背景
 - ・ 併用開始前と併用後の C/D 比
 - ・ 最大 C/D 比到達日数
 - ・ VRCZ の初回負荷投与の影響
 - ・ VRCZ 併用後の C/D 比推移

① TAC持続静注から経口内服への投与経路変更によるAUCの評価とその変動要因

TACの経口バイオアベイラビリティ(BA)

TACの経口バイオアベイラビリティに関するこれまでの報告

	対象患者	内服用量	Bioavailability
石橋道夫ら	成人腎移植患者	0.125~0.24mg/kg	20±17.8%
Boswell G.W et al.	外国人骨髄移植患者	0.062±0.031mg/kg	31±24%
吉田仁志ら	成人同種造血幹細胞移植患者	0.042±0.020mg/kg	34±14.1%

Ishibashi M et al. 移植 1994; 29: 294-313.

Boswell G.W et al. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 23-28.

Yoshida H et al. Jpn J Pharm Health Care Sci 2008; 34: 496-502.

$$BA = \frac{AUC_{po} / D_{po}}{AUC_{iv} / D_{iv}} = 25\%$$

F: 経口バイオアベイラビリティ、AUC: 血中濃度曲線下面積、D: 投与量