

方法(1)

- ✓ デザイン: 後ろ向き観察研究
- ✓ 対象症例:
2006年4月～2008年3月の期間中に、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GVHD予防目的にTACが持続静注にて使用された症例
- ✓ 対象期間: 投与経路変更約1週間前～変更後2週間
- ✓ データ収集:
診療録・診療情報システム(Miracle), および移植患者データベース
- ✓ 調査項目:
 - 対象期間内の血中TAC濃度および投与量
 - 年齢、性別、疾患名、移植ソース、ドナータイプ、移植強度、前処置レジメン、GVHD予防レジメン(MTX併用の有無)、生着日、生着日から内服開始までの期間
 - 食事摂取量、中心静脈栄養による補給カロリー数、オピオイドの使用状況、下痢の有無、腸管GVHD罹患の有無、イトリゾール・ポリコナゾール使用状況

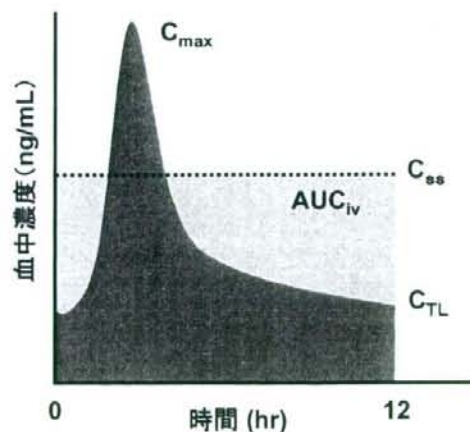
方法(2)

✓ 評価指標: AUC 推定式

1) $C_{SS} = C_{TL} \times (AUC / AUC_{IV}) = C_{TL} \times 1.4$
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

$$\text{Bioavailability} = \frac{AUC_{po}/D_{po}}{AUC_{iv}/D_{iv}}$$

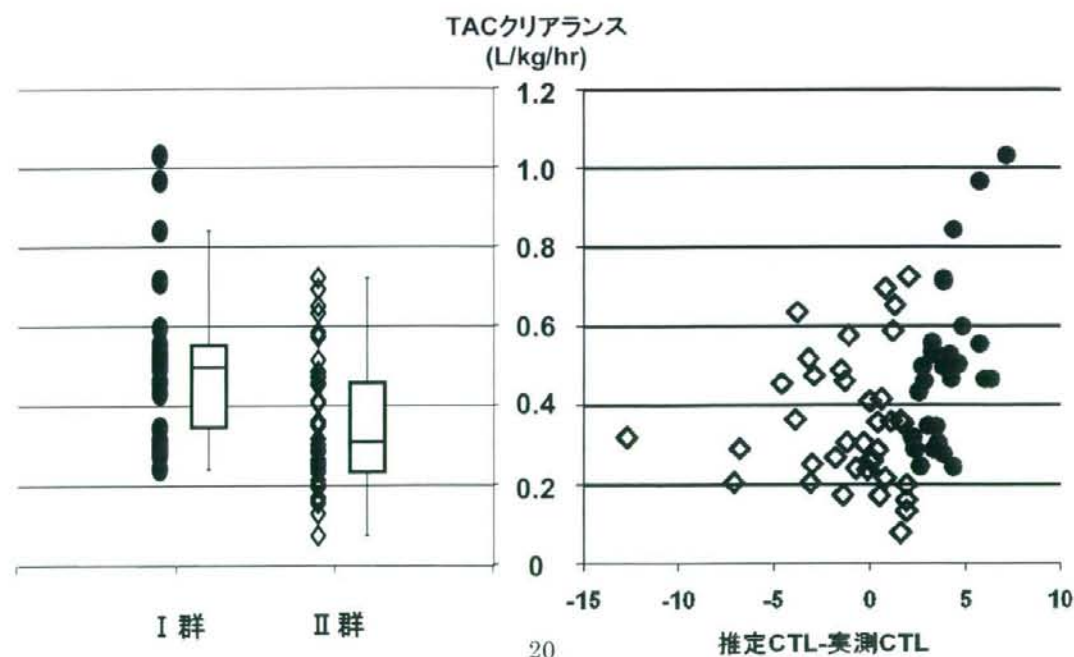


血中TAC濃度低下高リスク症例の予測因子

	I 群 (n=31)	II 群 (n=38)	P値
age, years	45.1±13.9	45.2±12.4	0.986
Male/Female	14/17	25/13	0.095
CST/RIST	16/15	16/22	0.745
MTX combination, n (%)	26 (83.9)	33 (86.8)	0.745
生着日から内服開始日までの期間, days	11.7±9.8	14.5±12.6	0.314
内服開始用量, mg/day	3.6±1.6	2.5±1.2	0.001
TACクリアランス, L/kg/hr	0.050±0.019	0.035±0.017	0.001
食事摂取0%, n (%)	0 (0.0%)	5 (13.2%)	0.060
TPNでのカロリー補給数≤500kcal, n (%)	18 (58.1%)	17 (44.7%)	0.336
下痢, n (%)	3 (9.7%)	2 (5.3%)	0.651
opioid終了 within 3days, n (%)	3 (9.7%)	4 (10.5%)	1.000
opioid使用中でのTAC内服開始, n (%)	1 (3.2%)	7 (18.4%)	0.066
腸管GVHD, n (%)	3 (9.7%)	3 (7.9%)	1.000
ITCZ or VRCZ使用, n (%)	3 (9.7%)	4 (10.5%)	1.000

連続変数の比較: Student's t-test、割合の比較: χ^2 -test

TACクリアランスと 推定BAを反映する指標の関係



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

血中濃度の動きを投与量で補正 ⇒ C/D比
消失半減期 ($t_{1/2}$) の代替指標

$$\frac{\text{血中濃度 (Conc.)}}{\text{投与量 (Dose)}} = \frac{[\text{ng/mL}]}{[\text{mg/kg/day}]} = [\text{kg} \cdot \text{day} \cdot \text{L}^{-1}]$$

$$\begin{aligned} CL &= Vd \cdot k_{el} \\ &= Vd \cdot \ln 2 / t_{1/2} \\ &= [\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}] [\text{day}^{-1}] \end{aligned}$$

$$C/D = \frac{1}{CL} = \frac{1}{Vd \cdot k_{el}} = \frac{t_{1/2}}{Vd \cdot \ln 2} \quad \frac{1}{Vd} \doteq \text{Body weight}$$

C/D ↑ ↔ $t_{1/2}$ ↑ ↔ 消失 ↓ ↔ 濃度 ↑

- 併用前後のC/D比の比較
- 併用後のC/D比の推移を観察

方法

■ 対象薬剤

イトラコナゾール Itraconazole (ITCZ)

ボリコナゾール Voriconazole (VRCZ)

■ 対象患者

当院に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

■ 観察期間

ITCZまたはVRCZの
投与開始10日前(day-10)から投与21日後(day21)

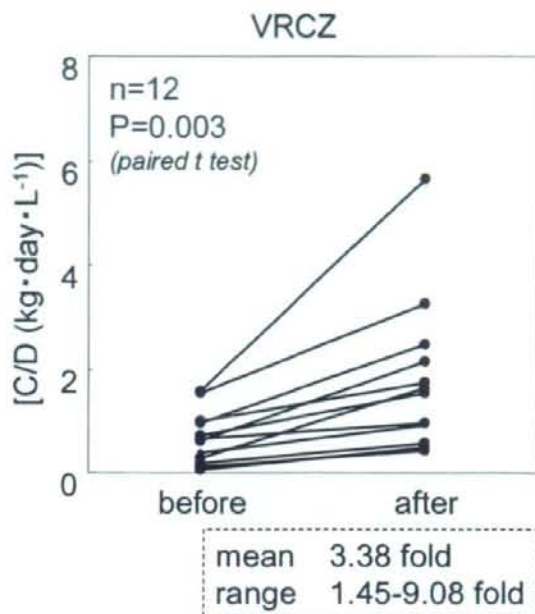
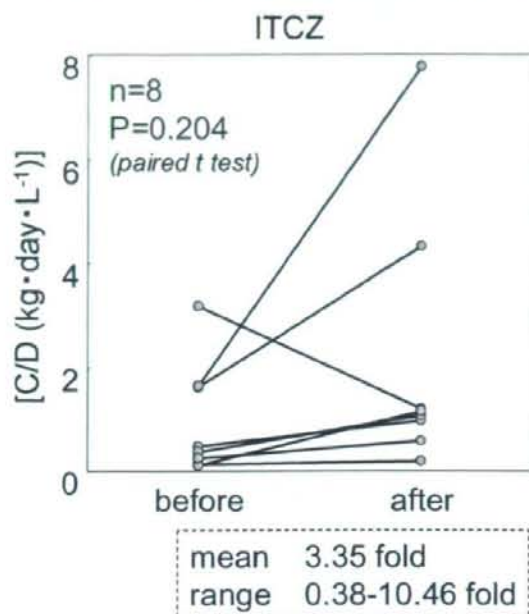
患者背景

		ITCZ		VRCZ				ITCZ		VRCZ	
		n	12	13			n	12	13		
Gender	Male	8	9	Regimen	BU/CY	6	1				
	Female	4	4		CY/TBI	0	2				
Age	median	46	41	Flu/BU/TBI	2	2					
	range	27-65	24-61	Flu/BU/ATG	1	4					
Disease	AML	5	10	Flu/Mel/TBI	1	2					
	CML	2	1	AraC/CY/TBI	0	1					
	MDS	2	0	2CdA/BU	1	1					
	ML	3	0	Source	Bone Marrow	9	9				
	Other	0	1		Peripheral	2	3				
					Code	1	1				

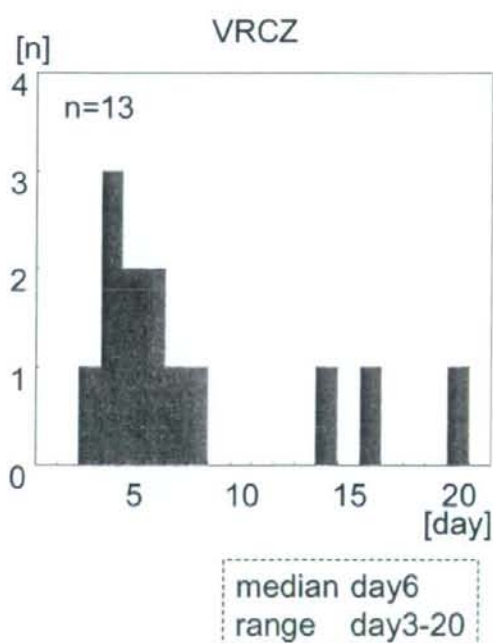
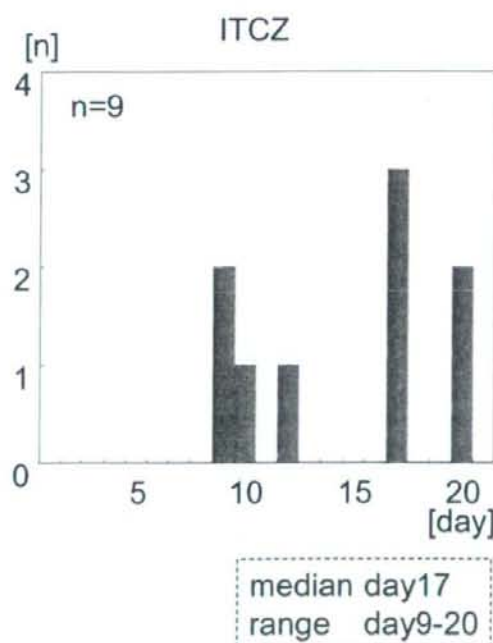
併用開始前と併用後のCID比

before : 抗真菌剤併用開始直前のCID比

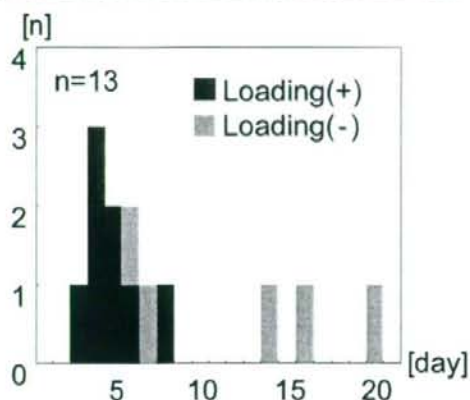
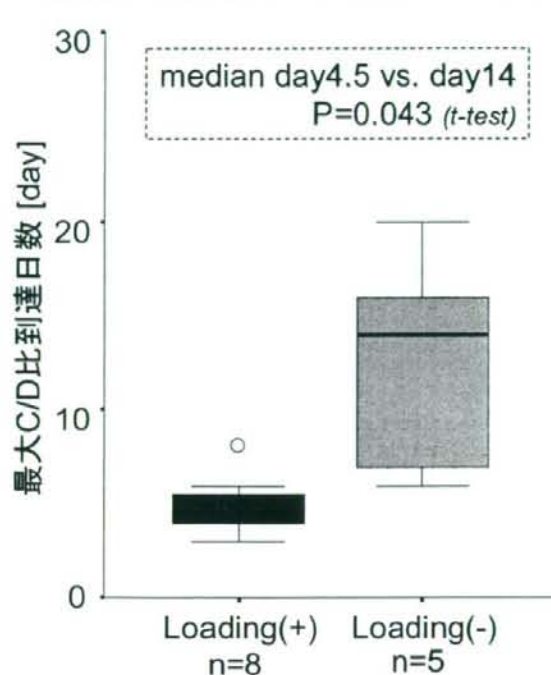
after : 抗真菌剤併用開始後最大CID比



最大CID比到達日数



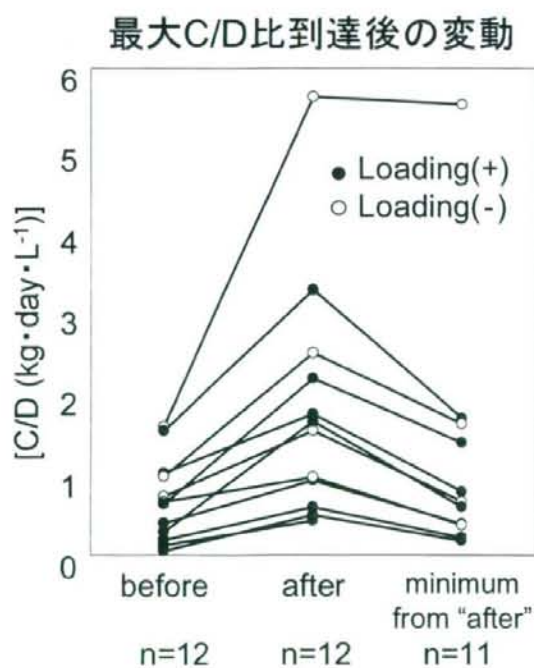
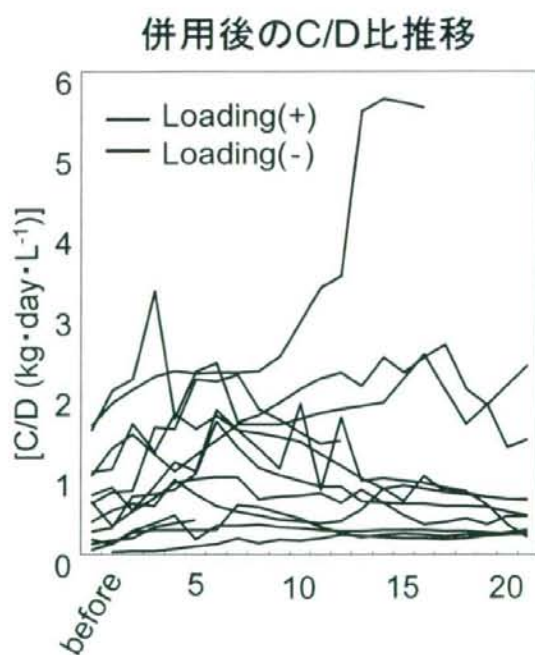
VRCZの初回負荷投与の影響



	within day7	over day7	odds ratio
Loading(+)	7	1	10.5
Loading(-)	2	3	

P=0.217 (χ^2 test)

VRCZ併用後のCID比推移



『 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 』

研究分担者 山下 卓也 東京都立駒込病院/血液内科 医長

研究要旨

近年、本法において上市された静注ブスルファン製剤に関する臨床試験を計画及び実施する。その目的としては、1)静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置の安全性及び有効性の評価、2)静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置におけるブスルファンの体内薬物動態の解析と本薬剤の至適投与法の検討、3)静注ブスルファン製剤を用いた安全かつ有効な移植前処置法の開発とする。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は血液悪性疾患に対する根治的な治療法として確立されている。その移植前処置には、1)残存する腫瘍細胞の根絶、2)患者の免疫機能を抑制することによる移植片の着生の促進の二つの役割がある。骨髄系悪性腫瘍に対する同種造血幹細胞移植の標準的な移植前処置法において、ブスルファンは重要な薬剤の一つである。ブスルファンは経口製剤であるためにその吸収には個体差があり、その結果として生じる血中濃度のばらつきが、生着不全や重篤な治療関連合併症の発症に関与するとされていた。近年、本邦でも静注ブスルファン製剤が上市され、薬物吸収のばらつきが改善されることが期待されている。本研究においては、静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置の安全性及び有効性を評価し、静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置におけるブスルファンの体内薬物動態の解析を通して本薬剤の至適投与法を検討するとともに、静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置法を開発する。これらの臨床研究を通じて、移植前処置薬剤としての静注ブスルファン製剤を安全かつ有効に使用することにより、本邦における同種造血幹細胞移植の治療成績の向上に資することを目的とする。

B. 研究方法

移植前処置薬として使用される静注ブスルファン製剤に関する臨床試験を計画及び実施する。静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置の安全性及び有効性を検討するにあたり、評価項目として、有害反応の発症率及び重症度、移植後早期の生存率などが挙げられる。静注ブスルファン製剤を用いた移植前

処置におけるブスルファンの体内薬物動態を解析するにあたり、経時的にブスルファンの血中濃度を測定するとともに、評価項目として、至適血中濃度に到達する割合、有害反応の発症率及び重症度などが挙げられる。

<倫理面への配慮>

本研究において計画及び実施される臨床試験については、GCP並びに臨床試験に関する倫理指針に準拠して実施される。

C. 研究結果

単施設（東京都立駒込病院）における経口ブスルファンとシクロフォスファミドを用いた同種造血幹細胞移植 51 例と静注ブスルファンとシクロフォスファミドを用いた同種造血幹細胞移植 24 例の臨床成績を後方視的に検討した。短期的有害事象については、静注ブスルファン群で粘膜障害と嘔気の重症度や持続期間が軽減している一方で、肝障害の重症度が高い傾向が認められた。生着については、好中球生着までの日数の中央値が、経口ブスルファン群で 18 日、静注ブスルファン群で 20 日と差を認めなかった ($p=0.4$)。Grade II-IV の急性 GVHD の発症率は、経口ブスルファン群で 41.0%、静注ブスルファン群で 37.5% と有意差を認めなかった ($p=0.79$)。1 年累積再発率は、経口ブスルファン群で 28%、静注ブスルファン群で 31% と同等であった ($p=0.93$)。1 年全生存率の比較では、経口ブスルファン群で 77%、静注ブスルファン群で 76% であり、有意差を認めなかった ($p=0.67$)。

現在、静注ブスルファン製剤は 1 日 4 回投与であ

るため、静注ブスルファン製剤 1 日 1 回投与とシクロフォスファミドを用いた移植前処置法による同種造血幹細胞移植の安全性と有効性を検証する臨床試験プロトコールを作成している。主要評価項目は、移植 100 日後の無再発生存率とする。本邦で実施された静注ブスルファン製剤の第 II 相試験において、移植 100 日後の無病生存率は 81% であったことから、本試験においてもほぼ同等の成績が期待できると考えられる。これに基づいて必要症例数を算出すると、60 例と設定された。

上記の臨床試験以外に、静注ブスルファン製剤とリン酸フルダラピンを用いた移植前処置法の開発に関する研究や、薬物動態試験における薬剤血中濃度測定の方法や、ブスルファンの体内薬物代謝に関与する遺伝子多型に関する研究などについて検討中である。

D. 考察

移植前処置として経口ブスルファンとシクロフォスファミドを用いた同種造血幹細胞移植の臨床成績から、この移植前処置は高齢者群でも耐容性があることが示唆されるとともに、再発が移植成績に大きな影響を及ぼす死因であることが示された。また、移植前処置における静注ブスルファンと経口ブスルファンの短期的有害反応の比較においては、静注ブスルファンの有害反応のプロファイルは、従来の経口ブスルファンのそれとは若干異なる可能性が示唆された。静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置においては、ブスルファンの適正な血中濃度が得られることが期待され、移植前処置による十分な腫瘍根絶による再発率の低下につながると考えられる。また、静注ブスルファンと経口ブスルファンの有害反応の発現の相違については、今後の前方視的臨床研究によって明らかにする必要があると考えられる。

また、静注ブスルファン製剤と一緒に用いる抗腫瘍薬やその他の薬剤が、ブスルファンの薬物動態にどのような影響を与えるか検証する必要もあると考えられる。

E. 結論

静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置による同種造血幹細胞移植に関する臨床研究を計画及び実施する。経口ブスルファンを用いた移植前処置による同種造血幹細胞移植と、静注ブスルファンを用いた移

植前処置による同種造血幹細胞移植の後方視的比較研究の結果によれば、その臨床成績はほぼ同等であることが示された。静注ブスルファン製剤をより適切に用いることによって、再発率の低下と治療関連毒性の減少をもたらす、ひいては移植成績が向上する可能性が示唆された。移植前処置における静注ブスルファンと経口ブスルファンの有害反応の発現の相違について、前方視的臨床研究による検討が必要である。

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

『 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 』

研究分担者 長藤 宏司 久留米大学医学部/内科学講座 血液内科部門 准教授

研究要旨

アデノウイルス (adenovirus; ADV) による出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis; HC) は、ハイリスク同種造血幹細胞移植に合併しやすく、その治療法は確立していない。九州大学血液・腫瘍内科で造血幹細胞移植後のアデノウイルス (adenovirus; ADV) による出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis; HC) に対する抗ウイルス薬シドフォビル (cidofovir; CDV) 治療の成績を後方視的に解析した。当科で、15 症例に対して、CDV による治療を行った。男性 7 症例、女性 8 症例、年齢中央値 49 才 (17~68 才)。膠原病に対する CD34 陽性細胞移植 1 症例、残り 14 症例は同種移植であった。早期死亡した 1 例を除外し、14 症例で評価を行った。重篤な副作用は観察されなかった。評価可能 14 例中 11 例で臨床症状の改善、13 例で尿中からの ADV の消失を確認した。CDV は ADV による HC に対する治療薬として有望な可能性がある。

A. 研究目的

造血幹細胞移植は、血液疾患などの難治性疾患に対する治癒的な治療法として発展している。同種造血幹細胞移植は、当初 HLA 一致同胞をドナーとして行われていたが、その後、非血縁バンクドナー、臍帯血、HLA 不一致血縁ドナーなどからの移植が行われるようになった。このため移植後の免疫不全が高度であり、日和見感染症の克服は重要な問題である。移植後の出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis; HC) のうち臨床的に問題となるのは、移植後、生着前後から発症することの多い、遅発性の HC である。多くの場合、ウイルス感染症によると考えられる。化学療法後、自己造血幹細胞移植の報告もあるが、同種造血幹細胞移植、特に移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) を発症しステロイドホルモンの投与を行っている状況下での HC の発症を最もよく経験する。原因ウイルスとしては、アデノウイルス (adenovirus; ADV)、BK ウイルス、CMV ウイルスなどの報告があるが、本邦で最も多いのは、ADV による HC である。ADV による HC は、ハイリスク同種造血幹細胞移植に合併しやすく、その治療法は確立していない。従来、ADV による HC は、強制利尿および膀胱灌流により保存的に治療されてきた。しかしながら一部の症例では遷延化、重篤化等があり、時に致命的である。ADV による HC は、近年増加しつつある HLA 一致同胞以外か

らのドナー、HLA 不一致血縁ドナー、非血縁バンクドナー、臍帯血から移植を行う場合増加する。したがって、ADV に対する有効な抗ウイルス療法の確立は臨床的に重要である。本研究では抗ウイルス薬 cidofovir (CDV) の ADV による HC に対する安全性と有効性を後方視的に検討する。

B. 研究方法

目的：造血幹細胞移植後のハイリスク ADV 感染症に対して、発症早期より CDV を投与し、その安全性を確認し、あわせて臨床的効果および抗ウイルス作用を評価する。

評価項目：CDV 投与による有害事象の頻度、重症度、CDV 投与による ADV 感染症の臨床的改善、CDV 投与による抗ウイルス作用

ADV 感染症の定義

1 出血性膀胱炎を発症し、尿より ADV が確認された場合
肉眼的血尿を伴う出血性膀胱炎を発症した場合迅速診断として、尿をアデノチェックで調べる。これで陽性の場合、ADV による出血性膀胱炎と診断する。上記の検査で陰性の場合、尿 ADV 共通 PCR、尿 ADV シェルバイアル、尿中ウイルス分離、血中 ADV 共通定量 PCR の検査を行う。いずれか

らの検査でADVが検出されれば、ADVによる出血性膀胱炎と診断する。

2 肺炎、肝炎、腸炎、脳髄膜炎を発症し、原因としてADV感染症が強く疑われる、もしくは確定した場合

肺炎では、咽頭拭い液、喀痰、BALなど、肝炎、腸炎で糞便、および生検組織など、脳髄膜炎では髄液からのADV同定が望ましい。同定法としては、出血性膀胱炎の場合と同じ方法を使用する。しかし、他の原因が否定的で、血中ADVがPCRで陽性の場合、臨床診断としてADV感染症と診断することは可とする。

除外条件

- 1 高度腎障害 血清クレアチニン $>3\text{mg/dl}$
- 2 フォスカビルの投与歴のある患者(CDVの腎毒性が増強するおそれがある)
- 3 高度肝障害 総ビリルビン $>5\text{mg/dl}$ 、またはGOT $>500\text{ IU/L}$ (ただしADVによる肝炎の場合はこの基準は適応しない)
- 4 重症の精神障害のある患者 (ただしADVによる脳髄膜炎の場合はこの基準は適応しない)
- 5 アレルギー既往歴、薬物過敏を有する症例

投与方法

- 1 CDV 1mg/kg/day $\times 3$ /weekを投与する
- 2 強制利尿 CDV投与日は、 $2500\text{ml/m}^2/\text{day}$ 以上の尿量確保を確保する
Pre-hydration 投与-3~0時間 生食 500ml div
CDVは生食 100ml に溶解して1時間で投与
CDV投与開始後、生食 $500\text{ml}/3\text{hr} \times 2$
- 3 プロベネシド投与
CDV投与前3時間に 2g 内服
CDV投与後1時間、および8時間に 1g 内服

<倫理面への配慮>

患者に文書でインフォームド・コンセントを得た上で、CDVによる治療を開始した。

C. 研究結果

当科で、15症例に対して、CDVによる治療を行った。男性7症例、女性8症例、年齢中央値49才(17~68才)、全例がADVによるHCであった。膠原病に対するCD34陽性細胞移植1症例、残り14症例は同種移植であった。原疾患は、急性骨髄性白血病2例、急性リンパ性白血病2例、多発性骨髄腫2例、悪性リンパ腫2例、成人T細胞性白血病2例、再生不良性貧血4例、強皮症1例であった。再生不良性貧血2症例において抗胸腺グロブリン、再生不良性貧血1症例でalemtuzumabが使用されていた。

ATLに対する臍帯血移植後にHCを発症した症例は、CDV投与開始後5日目に脳梗塞を合併し死亡したので、残りの14症例で評価を行った。HCの移植後症状発現日は中央値で34日(2~484)、症状発現からCDV投与の間隔は中央値1日(0~19日)、2例がAraAによる治療無効後であった。

CDV投与による腎障害などの副作用はgrade2が1症例観察された。併用するプロベネシドによる悪心嘔吐に対するの対処療法が必要であった。14症例中11症例で臨床的にHCの改善が得られた。13症例で尿中からのADVの消失を確認できた。CDV投与中4症例でCMVウイルス抗原血症が陽性であり、2症例がHSVによる口内炎、1症例が性器HSVを合併した。

D. 考察

CDVは、AIDS患者におけるCMV網膜炎の治療薬として欧米で使用され日本では未発売の薬剤である。CDVは投与量依存性に近位尿細管を障害することにより、重篤かつ非可逆的な腎毒性を持つ。腎毒性の最初の症状は蛋白尿と血清クレアチニン値の上昇である。治療を継続するとFanconi症候群に似た病態や腎不全で生命を脅かされる患者もでてくる。この重篤な腎障害を軽減するために、CDV使用時に生理的食塩水の負荷と、プロベネシド(近位尿細管からのCDVの分泌を阻害する)大量が併用される。およそ1/3-1/2の患者で腎毒性、プロベネシドに対する不耐容(発熱、嘔吐、紅潮)が生じ、治療が制限されている。その他CDVの副作用として、好中球減少症、末梢神経炎、眼圧低下、前ブドウ膜炎、脱毛などが報告されている。(以上 <http://www.aids-chushi.or.jp/c4/nif/162.htm> より

引用、一部改変)。CDV の ADV 感染症に対する有効性の報告があり、最も重要な副作用は腎障害である。造血幹細胞移植後、HC を起こす患者は、免疫抑制剤、抗真菌剤、また HC そのものによる腎障害、などがあることが多い。CDV はもともと 5mg/kg を週 1 回投与するとされてきたが、腎障害の軽減を目的として、1mg/kgx3/週の投与方法を行う報告があり、我々も 1mg/kgx3/週を 3 週間行う治療を行った。強制利尿として、CDV 投与日は、2500ml/m²/day 以上の尿量確保を確保した。具体的には、投与-3~0 時間に生理食塩水 500ml 点滴投与、CDV は生理食塩水 100ml に溶解して 1 時間で投与、その後生理食塩水 500ml/3hr で 2 本点滴投与した。プロベニシド投与は、CDV 投与前 3 時間に 2g 内服、CDV 投与後 1 時間、および 8 時間に 1g 内服とした。プロベニシド大量投与により、多くの症例で悪心嘔吐が起き、制吐剤の投与を必要とした。

危惧された CDV による腎障害は grade2 が 1 症例で観察された。14 症例中 11 例で HC の臨床症状の改善が得られた。しかしながら 3 症例では HC の改善は得られず、重篤な HC では患者免疫能の回復が重要であることを示唆する所見と考えている。従来、比較的長期間の保存的治療を強いられ、患者および医療従事者にとって極めて負担の大きい HC に対して、CDV は早期の症状改善が得られ極めて有用な治療選択肢である。しかし最重症型の HC に対して効力は不十分であり、ウイルス感染症コントロールにおいて、宿主免疫の重要性を示唆する所見と考える。

CDV は CMV、HSV などに対する抗ウイルス効果が報告されているが、本報告では CDV 投与中に CMV 抗原血症、HSV 口内炎、性器 HSV が観察された。5mg/kg/x1/week を 1mg/kgx3/week に減量することにより抗ヘルペス属ウイルス効果が減弱した可能性がある。

E. 結論

日和見感染症は同種造血幹細胞移植の重大な合併症である。ウイルス感染症のうち、ADV) による HC は、ハイリスク同種造血幹細胞移植に合併しやすく、その治療法の確立は、造血幹細胞移植をより安全におこなうため重要な課題である。

九州大学血液・腫瘍内科で造血幹細胞移植後の ADV による HC に対する抗ウイルス薬シドフォビル

(cidofovir; CDV)治療の成績を後方視的に解析した。危惧された腎障害は 1 症例で grade2 が観察された。評価可能 14 症例中 11 症例で臨床症状の改善、13 症例で尿中からの ADV の消失を確認した。CDV は ADV による HC に対する治療薬として有望な可能性がある。

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

『 小児における注射用ブスルファンの薬物動態 』

研究分担者 河野 嘉文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科／小児科学分野 教授

研究要旨

造血細胞移植術施行時の前処置としてのブスルファンは、神経学的発達障害を懸念して全身放射線照射(TBI)を回避したい乳幼児やすでにTBIを受けたことがある2回目以降の移植患者に使用されてきた。強い免疫抑制作用と抗腫瘍効果が確認され、世界中で経口的に大量投与されてきたブスルファンであるが、消化管からの吸収と体内での代謝という2つの血中濃度規定要因があり、特に小児患者ではその至適投与量の設定に種々の問題があった。本研究では経口薬に比較して理論的に血中濃度を調節できる注射用ブスルファンの小児患者における薬物動態を検討した。予想とは異なり、注射剤でも濃度にばらつきがあることを観察し、さらにはテストドーズで正確に予測することも困難な可能性が示唆された。しかし、移植の成否という観点からは、従来の成人データから算出された有効濃度範囲に調整することは可能である。ただし、一部の症例で計算通りの濃度を保つことができないと予測されるので、重篤な有害事象として知られている肝静脈閉塞症 (veno-occlusive disease : VOD) と肺障害については、事前検査と血中濃度・AUCとの関係を詳細に検討して危険予測因子を決定することが重要である。

A. 研究目的

造血細胞移植術の成功の鍵は2つある。一つは移植する細胞の量と質であり、もう一つは移植前処置とよばれる免疫抑制療法兼腫瘍根絶療法の選択である。免疫抑制と抗腫瘍効果のいずれに重点を置くかということは疾患によって異なる。ブスルファン大量療法(16mg/kg/body)は20年以上前から全身放射線照射(12Gy)に匹敵する免疫抑制作用と抗腫瘍効果を持つことが知られており、移植前処置のキードラッグとして世界的に使用されてきた。しかし、本来慢性骨髄性白血病のような骨髄増殖性疾患治療薬として開発された同薬は、少量を継続して服用するように設計されており、移植前処置として用いるために開発されたものではない。そのため市販されているブスルファン経口薬は1%散薬で、たとえば体重が30kgの小児では1回30gの粉末薬を1日4回4日間服用しなければならなかった。一般的に小児科領域で散薬を処方するときは1回量を1g程度に設定するのが常識であり、臨床的にブスルファンの経口薬の服用には困難を極めた。また、移植患者のように既に抗菌薬や制癌薬を長期間投与されている患者では、消化吸収機能が十分に働かないことも想定しなければならないこと、大量服薬による嘔気とそれに伴う嘔吐による服薬失

敗量の算定が難しいことなどの問題があった。

古くから知られていたブスルファンの副作用は間質性肺炎などの肺傷害であるが、造血細胞移植術の前処置として短期大量療法が実施されるようになってからは、TBI併用前処置時に比較して肝静脈閉塞症VODの発症頻度が高くなると報告された。肝静脈内皮細胞障害に起因する問題であると言われているが、ブスルファン単独の毒性として発現するのではなく、種々の薬剤による障害の蓄積であるとも考えられる。本研究では本邦でオーファンドラッグとして承認された注射用ブスルファンの小児患者における薬物動態を明らかにし、難治性小児腫瘍患者の造血細胞移植術が安全かつ効率的に実施できることを目的としている。

B. 研究方法

鹿児島大学病院小児科でブスルファンを含む移植前処置で造血細胞移植術を施行する小児患者を対象に、投与薬剤の血中モニタリングについて説明し同意が得られた患児を対象とした。投与方法は欧米での臨床試験に準じて2時間の点滴静脈とし、投与量は欧州および国内での小児臨床試験(進行中)と同じ体重あたり0.8~1.2mgに設定した。合計16回投与する

ちの第1回目と第9回目に、ブスルファン注射薬の投与前、投与後60分、120分、150分、180分、360分にヘパリン化血として血液を採取し、直ちに遠心して血漿を分離後、-40℃に凍結保存した。血漿中のブスルファン濃度は一括して液体クロマトグラフ法を用いて測定した。標準物質として純度97%のブスルファン(和光純薬工業株式会社)を使用して検量線を作成した。

血中でのブスルファン代謝に影響するGSTA1遺伝子多型を検討した。具体的な方法は下記の通りである。

- ① 保存骨髄細胞よりDNA extraction kit (QIAGEN; Tokyo, Japan)を用いDNAを抽出。
 - ② 抽出したDNAをGSTA1のpromotor領域でPCR反応を施行。
 - ③ Big Dye Terminator V3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)を用い、Direct sequencing実施。
 - ④ Sequencing反応産物を、genetic analyzer (ABI Prism 310; Applied Biosystems)で電気泳動し、DNA Sequencing Analysis Software (Applied Biosystems)を用い解析。
- 検討した結果は従来の報告に基づいて解析した。

<倫理面への配慮>

検討対象薬剤であるブスルファンについては日常の移植治療の標準薬であることから、薬剤使用の説明は通常の治療説明の場で実施し、その薬物動態をモニターすることについて、別に実施された市販後臨床試験と同じ内容の説明をして文書による同意をえた。遺伝多型の検索については当施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

薬物動態を検討したのは4例で表1のような結果であった。

症例	年 齢	性 別	投与量 (mg/kg)	テ ス ト		移植時 (peak; ng/mL)	AUC (μ mol· min/L)
				ドーズ (peak; ng/mL)	AUC (μ mol· min/L)		
1	1	F	1.2	-	-	1.092	1.004
2	7	M	1.1	-	-	3.460	2.353
3	16	M	0.8	1.390	1.491	0.953	1.119
4	15	F	0.8	0.784	659	1.100	1.056

移植後の生着に問題はなく、VODを含む合併症は認めなかった。移植前に実施したテストドーズによるPK解析と、実際の移植前処置時のPK解析結果にはばらつきがあった。具体的には、症例3ではテストドーズのAUCが1,491と高値であり、移植時の高AUCが心配されたが、実際の移植時のAUCは1,119で設定中央値であった。症例4では逆にテストドーズで低く、移植時は適正レベルであった。このように、テストドーズによって微調整を行うには更なる検討が必要であると考えられた。

症例2は自家末梢血幹細胞移植例であるが、移植後day 62から間質性肺炎を合併し、移植後day 135に肺高血圧症に起因する多臓器不全で死亡した。この症例でブスルファンの血中濃度に影響すると報告されているGST遺伝子多型を解析したところ、GSTA1はGSTA1*A*Aのホモタイプであり、ブスルファンが異常高値を示した症例の*A*Bではなかった。

D. 考察

欧州の臨床試験で注射用ブスルファン投与時の目標AUCは900-1,500 μ mol·min/Lであると報告されている。小児例での検討が少ないために、この範囲にAUCが入らなかった場合に造血細胞移植術そのものがどうなるかは確認されていない。経口投与の場合には予想外の低濃度も高濃度もあったはずで、ブスルファン単独での前処置でないため、移植の成功そのものへの影響は確認できなかったと思われる。

本研究では小児患者へのブスルファン投与が成人の基準と同様に設定されることが有効かどうかを証明したいが、治験で実施した症例も本報告で示した症例でも大きな差はなく、基本的に成人例で検討された薬物動態の範囲内におさまる可能性が高いであろう。容量設定については、諸外国で得られたデータに基づいた0.8-1.2 mg/kgの設定を踏襲して結果を蓄積していくべきである。その中で、症例2のような異常高値になる可能性が高い症例をどのように分別するかが仮題として残る。この症例でも、既治療がもっと軽く、アルキル化剤の総投与量が少なければ、致死的な肺合併症は発症しなかったかもしれない。改めて、併用薬の種類、既治療歴の影響を無視できないことを経験した。

個人差として解析したGSTA1は、GSTA1*A*A、GSTA1*A*B、GSTA1*B*Bの3つの遺伝子型が知られており、健常日本人(n=147)では、GSTA1*A*A、

*A/*B, *B/*Bの割合は、それぞれ71.4 %、 25.9 %、 2.7 %とされている。対象患児は*A*Aのホモタイプで、日本人に最も多いタイプで、ブスルファンで異常高値を示したと報告されたタイプではなかった。本児の1回投与量を体表面積あたりに再計算すると24.2 mgと国際的に経口薬で投与されている32~35 mg/m²に比較してかなり少ない量であり、発症メカニズムが解明されていないとは言え、投与量が多すぎた可能性は低い。単純な遺伝子多型だけではなく、もっと実用的な予測因子を検討するべきである。

E. 結論

ブスルファンの DLT は間質性肺炎であることが明記されているが、小児患者における短期大量化学療法後の薬物動態データは少なく、症例数を拡大し投与年齢や対象疾患あるいは移植までの化学療法歴などによる詳細な検討が必要である。ただ、造血細胞移植術の成否はブスルファンだけで決まるのではなく、多様な因子が複雑にかかわるため、結果の解析は難しいことが多い。

現時点で薬物動態の個人差を調整しブスルファン投与の安全性と有効性を担保するには、16回の多分割投与であることを利用し、初回投与時の血中濃度の推移とAUCを確認し、その結果によって後半の投与量を調節することが必要だと思われた。しかし、現行のブスルファン血中濃度測定は高速液体クロマトグラフィーを使う方法しかなく、実際の臨床現場で臨機応変に血中濃度を測定することが困難である。この点ではELISA法など各施設の検査室で簡便に実施できる検査キットの開発が望まれる。別の解決策としては、移植前処置に使用する前にテスト投与後の薬物動態解析を行う方法がある。それを実際に行ったのが2例でも実際に移植したときの結果と比較すると、まだまだテストドーズ結果を信頼して調整できる段階にはない。

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

『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』
研究分担者 加藤 裕久 昭和大学/薬学部医薬品情報学教室 教授

研究要旨

造血幹細胞移植に用いられる薬剤としてブスルファンを研究対象薬剤とし、臓器機能不全者、高齢者や小児などのPK/PD プロファイルについて文献的調査を行った。その結果、ブスルファンのPKパラメーターは、年齢、疾患、病態によって大きく異なることが明らかになった。また、AUCを指標に血中濃度をモニタリングすることが重要であり、目標とするAUCの値は $1,125 \mu\text{mol} \cdot \text{min}$ であると報告されている。

ブスルファンの主代謝酵素であるグルタチオン S-トランスフェラーゼには8つの分子種が存在し、遺伝子多型を考慮した個別化治療が必要と考えられた。

A. 研究目的

造血幹細胞移植は、白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病）、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndromes; MDS)、多発性骨髄腫、リンパ腫、胚細胞性腫瘍患者に適応され、自家移植と同種造血幹細胞移植に大別される。さらに、同種造血幹細胞移植は骨髄破壊的造血幹細胞移植とミニ移植に分類され、それぞれの移植では、多種類の薬剤が多様な用法・用量で投与され、前処置や合併症の予防と治療に用いられている。そして、シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制剤が使用され、これらの薬剤の血中濃度のモニタリング(therapeutic drug monitoring)は重要であり、経口ブスルファン製剤のように適切な含量の製剤が市販されておらず院内製剤(カプセル剤)として調製しなければならない薬剤もある。

造血幹細胞移植に用いられる薬剤[移植前処置薬や移植片対宿主病(graft versus host disease; GVHD)対策薬]の臓器機能不全者、高齢者や小児などの薬物動態(pharmacokinetics; PK)や薬力学

(pharmacodynamics; PD)プロファイルは十分に精査されておらず、用法および用量への反映も十分ではない。そこで、関連薬剤の腎障害や肝障害時あるいは年齢群(高齢者や小児)におけるPKパラメーターについて、国内外を含めて文献を精査し、データベース化を図ることを本研究の目的とした。

B. 研究方法

移植前処置薬やGVHD対策薬などの造血幹細胞移植に用いられる薬剤について、インターネットによるデータベース(PubMed、DrugDex、医中誌、Up to Dateなど)を利用し、文献検索を行った。

調査項目は次のとおりである。

- ①薬剤 (一般名、商品名、メーカー、規格、剤形など)
- ②年齢別 PK データ (高齢者、小児など)
- ③疾患別 PK データ (腎疾患、肝疾患など)
- ④透析時の PK データへの影響
- ⑤PK/PD データ [例 血中濃度時間曲線下面積(AUC)の増加に伴う粘膜障害の重篤化など]
- ⑥PK データ [吸収率、最高血中濃度(Cmax)、最高血中濃度到達時間(Tmax)、蛋白結合率、分布容積、クリアランス、半減期、尿中(未変化体)排泄率、その他]
- ⑦妊娠、妊婦、母乳への影響
- ⑧その他

平成20年度の本研究では、造血幹細胞移植時の移植前処置薬であるブスルファン(注射剤、散剤、院内製剤)について、PKパラメーターおよび薬理遺伝学(pharmacogenomics)プロファイルを調査した。

<倫理面への配慮>

特になし

C. 研究結果

1. ブスルファンのPKパラメーター

ブスルファン(2 mg)の経口投与後の吸収は、ばらつきが大きく、1.5~6歳で22~120%、13歳で86%、20~60歳で47~103%と報告されている。

蛋白結合率は、2.7~14%と低い。

分布容積は、高学年小児で0.56~0.6L/kg、小児で0.99~1.42L/kg。ブスルファン600mg/m²経口投与後の小児では1.04L/kg、150mg/m²経口投与後では0.7L/kg。ブスルファン2 mg 静脈内注射後の分布容積は、0.74L/kg(小児)であった。また、ライソソーム病患児では1.62±1.29 L/kgと高値であり、代謝異常患児は白血病患児よりも高値を示した(1.44 vs 0.86 L/kg)。

ブスルファンは、グルタチオンS-トランスフェラーゼによって代謝され、代謝物はS-methanesulfonic acidと3-hydroxytetrahydrothiophene-1, 1-dioxideである。

ブスルファンの腎クリアランスは、2.49~5.4mL/kg/hr。その他、多くのデータが報告されている(3.44mL/kg/min、4.5 mL/kg/min、7.32 mL/kg/min、8.44 mL/kg/min)。また、ライソソーム病若年患児では8.7 mL/kg/min、遺伝疾患患児では13.87 mL/kg/minであった。ブスルファン2 mg 静脈内注射後の腎クリアランスは、3.62mL/kg(小児)であった。未変化体の尿中排泄率は2%以下であった。

非ホジキンリンパ腫患者のブスルファンのみかけのクリアランスは、急性・慢性骨髄白血病患者、肺がん患者、多発性骨髄腫の患者に比較して31~32%高いことが報告されている。

ブスルファンの半減期は2.3~3.4時間で、高用量(ブスルファン1 mg/kgを6時間ごとに4日間)を成人に投与後の半減期は、初回投与時に3.4時間、最終投与時に2.3時間であった。同様に小児に投与したときの半減期は2.37時間であった。一方、ライソソーム病患児、遺伝疾患患児、白血病患児の半減期は、それぞれ4.93時間、1.71時間、2.70時間であった。

ブスルファン静注後のAUC(血中濃度-時間曲線下濃度)が1,500 μ mol \cdot min以上で、肝静脈閉塞性疾患の危険性が高まることが報告されている。

FDAによる薬剤の胎児への危険度分類において、ブスルファンは「カテゴリーD」に分類される。「カ

テゴリーD」は、5段階中4番目に危険度の高い薬剤で、ヒト胎児に対する危険性の証拠が存在するものの、ある種の状況、例えば、生命を脅かす状態、またはより安全な薬剤を用いることができないか、無効である重篤な疾患の場合には、利益がリスクを上回ることがある場合に使用が容認される薬物とされ、全薬剤の約7%がこのカテゴリーに分類されている。

2. ブスルファンの薬理遺伝学プロファイル

ブスルファンは、主に肝臓や腎臓に存在するグルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)によって代謝されるが、その活性には10倍の個人差があり、遺伝子多型が認められている。GSTには8種類の分子種(Alpha, Kappa, Mu, Omega, Pi, Sigma, Theta, Zeta)が存在し、日本人の70%はAlpha(A)クラスとされている。日本人における'A/A、'A/B、'B/Bの各遺伝子多型の頻度は、それぞれ71.4%、25.9%、2.7%と報告されている。

D. 考察

ブスルファンのPKパラメーターは、年齢、疾患、病態によって大きく異なることが明らかになった。ブスルファン経口投与後の吸収率は22~120%で、年齢によっても大きく異なっていた。

ブスルファン投与後の半減期は投与回数の増加に伴い減少した。代謝過程での関与が考えられた。また、小児では疾患によっても、半減期が大きく異なった。

ブスルファンは、FDAによる胎児への危険度分類において、「カテゴリーD」に分類され、ヒト胎児への危険度が高い薬剤と言える。

ブスルファンは血中濃度のモニタリングが推奨され、投与2、4、6時間後の血中濃度を測定し、AUCを900~1,350 μ mol \cdot minにすることが重要とされている。通常、約60%の患児では初回投与量で目標AUCが得られるが、大きく外れた場合は次式により補正する。通常、目標とするAUCの値は、1,125 μ mol \cdot minとする。

$$\text{Adjusted dose (mg)} = \text{Actual dose (mg)} \times \frac{\text{Target AUC } (\mu\text{mol} \cdot \text{min})}{\text{Actual AUC } (\mu\text{mol} \cdot \text{min})}$$

ブスルファンの主代謝酵素であるGSTの活性は、胎児期にすでに成人と同程度とされているが、8つの分子種からなる遺伝子多型が認められていることから、ブスルファン投与後の体内動態に影響する

ものと考えられる。特に、ヒトの肝臓を含む各臓器では Alpha、Kappa、Mu、Pi、Theta、Zeta クラスの分子種が存在し、特に Alpha クラスは日本人の 70% を占めていることから、GSH の遺伝子多型による個別化治療と血中濃度のモニタリングが重要と考えられる。

E. 結論

造血幹細胞移植に用いられる薬剤については、臓器機能不全者、高齢者や小児などの PK/PD プロファイルは精査されておらず、用法および用量への反映も十分ではない。そこで、前処置薬として用いられるブスルファンの腎障害や肝障害時あるいは年齢群（高齢者や小児）における PK パラメーターについて、国内外を含めて文献を精査した。その結果、ブスルファンの PK パラメーターは、年齢、疾患、病態によって大きく異なることが明らかになった。また、AUC を指標に血中濃度をモニタリングすることが重要であり、目標とする AUC の値は $1,125 \mu\text{mol} \cdot \text{min}$ であると報告されている。

ブスルファンの主代謝酵素である GST には 8 つの分子種が存在し、遺伝子多型を考慮した個別化治療の必要性が認められた。

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

＜ 研究成果（論文発表）の刊行に関する一覧 ＞

著者名（研究者にア underline>ライン）	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamasaki S, Heike Y, Mori S , Fukuda T, Maruyama D, Kato R, Usui E, Koido K, Kim S, Tanosaki R , Tobinai K, Teshima T, Takaue Y.	Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens.	Transpl Infect Dis	10	252-259	2008
Saito B, Fukuda T, Yokoyama H, Kurosawa S, Takahashi T, Fuji S, Takahashi N, Tajima K, Kim SW, Mori S , Tanosaki R , Takaue Y, Heike Y.	Impact of T cell chimerism on clinical outcome in 117 patients who underwent allogeneic stem cell transplantation with a busulfan-containing reduced-intensity conditioning regimen.	Biol Blood Marrow Transplant	14	1148-1155	2008
Murashige N, Kami M, Mori S , Katayama Y, Kobayashi K, Onishi Y, Hori A, Kishi Y, Hamaki T, Tajima K, Kanda Y, Tanosaki R , Takaue Y.	Characterization of acute graft-versus-host disease following reduced-intensity stem-cell transplantation from an HLA-identical related donor.	Am J Hematol	83	630-634	2008
Morita-Hoshi Y, Heike Y, Kawakami M, Sugita T, Miura O, Kim SW, Mori S , Fukuda T, Tanosaki R , Tobinai K, Takaue Y.	Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	41	515-521	2008
Kimura F, Sato K, Kobayashi S, Ikeda T, Sao H, Okamoto S, Miyamura K, Mori S , Akiyama H, Hirokawa M, Ohto H, Ashida H, Motoyoshi K.	Impact of ABO-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program.	Haematologica	93	1686-1693	2008
Fuji S, Kim SW, Fukuda T, Mori S , Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara-Waki F, Heike Y, Tobinai K, Tanosaki R , Takaue Y.	Preengraftment serum C-reactive protein (CRP) value may predict acute graft-versus-host disease and nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Biol Blood Marrow Transplant	14	510-517	2008
Kim SW, Mori S , Tanosaki R , Fukuda T, Kami M, Sakamaki H, Yamashita T, Kodera Y, Terakura S, Taniguchi S, Miyakoshi S, Usui N, Yano S, Kawano Y, Nagatoshi Y, Harada M, Morishima Y, Okamoto S, Saito AM, Ohashi Y, Ueda R, Takaue Y.	Busulfex (i.v. BU) and CY regimen before SCT: Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study.	Bone Marrow Transplant		in press	2009

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Tanosaki R</u> , Uike N, Utsunomiya A, Saburi A, Masuda M, Tomonaga M, Eto T, Hidaka M, Harada M, Choi I, Yamanaka T, Kannagi M, Matsuoka M, Okamura J.	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T-cell leukemia/lymphoma: impact of antithymocyte globulin on clinical outcome.	Biol Blood Marrow Transplant	14	702-708	2008
<u>Uchida N</u> , Wake A, Takagi S, Yamamoto H, Kato D, Matsubashi Y, Matsumura T, Seo S, Matsuno N, Matsuoka K, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Matsuzaki M, Yoneyama A, Taniguchi S.	Umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning for elderly patients with hematologic diseases	Biol Blood Marrow Transplant	14	583-590	2008
Lu X, Kondo Y, Takamatsu H, Ohata K, Yamazaki H, Takami A, Akatsuka Y, <u>Nakao S</u> .	CD16+ CD56- NK cells in the peripheral blood of cord blood transplant recipients: a unique subset of NK cells possibly associated with graft-versus-leukemia effect.	Eur J Haematol	81	18-25	2008
Mochizuki K, Sugimori C, Qi Z, Lu X, Takami A, Ishiyama K, Kondo Y, Yamazaki H, Okumura H, <u>Nakao S</u> .	Expansion of donor-derived hematopoietic stem cells with PIGA mutation associated with late graft failure after allogeneic stem cell transplantation.	Blood	112	2160-2162	2008
Sugimori N, Kondo Y, Shibayama M, Omote M, Takami A, Sugimori C, Ishiyama K, Yamazaki H, <u>Nakao S</u> .	Aberrant increase in the immature platelet fraction in patients with myelodysplastic syndrome: a marker of karyotypic abnormalities associated with poor prognosis.	Eur J Haematol	82	54-60	2009
Takamatsu H, Espinoza J L, Lu X, Qi Z, Okawa K, <u>Nakao S</u> .	Anti-moesin antibodies in the serum of patients with aplastic anemia stimulate peripheral blood mononuclear cells to secrete TNF-alpha and IFN-gamma.	J Immunol	182	703-710	2009
Kanda Y, Omuro Y, Baba E, Oshima K, <u>Nagafuji K</u> , Heike Y, Takaue Y, Sasaki T, Sakamaki H, Harada M.	Allo-SCT using reduced-intensity conditioning against advanced pancreatic cancer: a Japanese survey.	Bone Marrow Transplantation.	42	99-103	2008