

200832054A

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 金子(大島)久美

平成21年(2009年)3月

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 金子(大島) 久美

平成21年(2009年)3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究……………3	
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 金子(大島)久美	
II. 分担研究報告	
1. シクロスポリンの薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に 関する研究……………15	
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 金子(大島)久美	
N T T東日本関東病院血液内科 伊豆津宏二	
(資料) 臨床研究計画書: 持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン 血中濃度の検討	
2. ガンシクロピルの薬物治療モニタリング……………26	
国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液科 森有紀	
(資料) 臨床研究計画書: サイトメガロウイルス感染に対する早期治療における ガンシクロピルの投与後4時間値と治療効果及び毒性との関連性の検討	
3. 臍帯血ミニ移植患者におけるポリコナゾールの真菌感染症予防効果の検討…57	
国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液科 山本久史	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………63	
IV. 研究成果の刊行物・別刷……………67	

# I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
総括研究報告書

薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

研究代表者 金子(大島)久美  
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 助教

研究要旨

薬物治療モニタリング(TDM)は、個々の患者の血中薬物濃度を測定することにより、治療効果や毒性に関する様々な因子をモニタリングしながら、用量・用法を個別化した薬物投与を行う方法である。近年、薬物血中濃度測定的重要性が認識され、ジギタリス製剤、抗てんかん薬、抗生物質などではTDMが一般的になっている。しかし、シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制剤は薬物血中濃度測定が日常診療として行われているにもかかわらず、投与方法や有効治療濃度の評価が定まっていない。同種造血幹細胞移植では、前治療や前処置関連毒性、合併症による臓器機能障害の併存が多いこと、多数の薬剤を併用することから薬物体内動態が影響を受け易いこと、副作用が重篤な薬剤や有効治療濃度域が狭いと考えられる薬剤を多く使用することから、TDMを導入することによる利益が特に大きいと考えている。本研究では、同種造血幹細胞移植で使用する薬剤について、免疫抑制剤と抗菌剤を中心に薬剤の血中濃度測定に基づく薬物治療モニタリングを行い、より安全で効果的な投与方法を検討し、移植成績の向上を目指している。

平成20年度は各研究者の臨床経験をまとめて基礎データとし、これまでの報告を参考として、臨床研究計画を立案し、必要な研究については実施計画書を作成することを中心に行っている。さらに、一部の臨床研究は、免疫抑制剤の投与から薬物血中濃度モニタリングと臨床評価を行う症例の蓄積を開始している。十分な症例数が蓄積した研究については、データの解析と検討を行っていく予定である。研究分担者と協力して、臨床研究計画の立案と遂行に携わっており、TDMを取り入れて造血幹細胞移植を安全かつ有効に行うための研究を続けている。

研究分担者

伊豆津 宏二

NTT東日本関東病院 血液内科 医長

森 有紀

日本赤十字社医療センター 血液内科 血液内科医師(平成20年4月1日～9月30日)

国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液科 受託研修医(平成20年10月1日～平成21年3月31日)

瀬尾 幸子(平成20年4月1日～6月30日)

国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液科 専攻医

山本 久史(平成20年7月1日～平成21年3月31日)

国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液科 医員

## A. 研究目的

薬物治療モニタリング(TDM)では、薬物による毒性を最小限に抑え、より効果的な治療を行うために、個々の患者の血中薬物濃度を含む治療効果や毒性に関する様々な因子をモニタリングしながら、用量・用法を個別化した薬物投与を行う。近年、血中薬物濃度が治療効果や副作用発現の重要な判断基準になること、治療効果の個人差が感受性だけでなく薬物濃度由来することが明らかになってきた。同一用量であっても血中薬物濃度が等しくならないのは、吸収、組織分布、蛋白結合、肝代謝、腎排泄など薬物体内動態(PK)における個人差が存在するからであり、一方、同一濃度となっても薬理効果・副作用発現の強さが異なるのは、各個人の薬に対する感受性(PD)の違いによる。PKモデルとPDモデルを組み合わせた薬物動態学/薬力学(PK/PD)解析によって、血中濃度の指標と効果の関係も検討されている。現在、ジギタリス製剤、抗てんかん薬、抗生物質などでは既にTDMが一般的になっている。しかし、シクロスポリン(CsA)やタクロリムス(FK)などの免疫抑制剤は薬物血中濃度測定が日常診療として行われているにもかかわらず、有効治療濃度の評価が定まっていない。

我々はこの点に着目し、適切な目標血中濃度を用いたCsAによる急性移植片対宿主病(GVHD)の予防法を検討してきた。造血幹細胞移植後のGVHD予防としてCsAとメトトレキサートを併用する方法が標準的に用いられているが、実際の投与方法は様々である。CsAの静注方法は、12時間毎の2分割点滴静注と24時間持続点滴の2つの方法に大別される。この2つの投与方法群を後方視的に比較したところ、多変量解析で補正しても持続静注によって急性GVHDは増加することが示された。しかし、持続静注群では移植後の再発率が低下し、最終的な無病生存率が、病初期の患者では同等、進行期の患者では持続

静注群が有意に優れているという結果であった。この原因として、CsAの開始用量は両群ともに3 mg/kgであるが、血中濃度をモニターしながら2分割群ではトラフ値で150~300 ng/mlを、持続静注群では250~400 ng/mlを目標として用量調整をしていたため、実際の投与量は変化し、持続静注群において実投与量は有意に低くなっていたことが考えられる。この結果に基づいて、我々は、病初期の患者においては450~550 ng/ml、進行期の患者においては250~350 ng/mlを目標血中濃度としたCsAの持続静注法を試みた。CsAの目標血中濃度を450~550 ng/mlとして予防を行った病初期患者33名と、過去の目標血中濃度を250~350 ng/mlとして予防を行った病初期患者33名を比較したところ、目標血中濃度を上昇させても腎毒性、肝毒性などの毒性の頻度に変化はなく、Grade II以上の急性GVHDの発症は有意に低下した。また、関東造血細胞移植共同研究グループにおける後方視的解析でも、移植後のCsA血中濃度が急性GVHDの発症頻度に有意に相関することが示されている。このように、至適なCsA目標濃度の設定とその維持は移植成績の向上に有用であり、そのためにTDMが必要不可欠である。

我々はこの他にも、移植前処置に免疫抑制を目的に用いたアレムツズマブ(治験施行中)や、抗ウイルス剤のガンシクロビルについての薬物血中動態を検討し、臨床所見とあわせて適切な投与量を考察してきている。

これまでに同種造血幹細胞移植におけるTDMの重要性を検討した報告は少なく、治療関連毒性の高いこの領域に個々の患者に最適な薬物投与を行うTDMを適切に導入することは、利益が特に大きいと考える。今回、免疫抑制剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤を主として検討することを考えているが、これには血中濃度測定が保険診療で可能でない薬剤も含まれる。このような場合にも、初期投与量の設定や、投与方法を変更

する際の用量設定、一点の採血データに基づいた投与設計を行えるようなデータを蓄積することには大きな意義がある。さらに、著しい臓器障害時の投与が不可欠となる状況もあるため、そのような状況下での薬物血中濃度のデータも蓄積可能である。

本研究では、同種造血幹細胞移植で使用する薬剤について、免疫抑制剤と抗菌剤を中心にTDMを取り入れ、適切な有効治療濃度の設定と投与量・投与法の検討を行うとともに、個々の患者に対する治療の最適化をはかることを目標とする。

## B. 研究方法

本研究では通常の造血幹細胞移植診療にTDMを取り入れることを目的とし、免疫抑制剤や抗真菌剤、抗ウイルス剤を中心に、適切なタイミングで薬物血中濃度測定を行い、臨床所見とあわせて評価を行っていく。

当初より考えていたテーマを下記に示す。

- ①目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討
- ②目標血中濃度を15 ng/mlに設定したFK持続静注の安全性と有効性の検討
- ③持続静注から経口への投与経路変更時のCsA血中濃度の検討
- ④持続静注から経口への投与経路変更時のFK血中濃度の検討
- ⑤CsAもしくはFKにイトラコナゾール内用液を併用した際の血中濃度の推移
- ⑥CsAもしくはFKにポリコナゾールを併用した際の血中濃度の推移
- ⑦消化管粘膜障害時のイトラコナゾール内用液の血中濃度
- ⑧ポリコナゾール注射剤から経口投与への変更した際の血中濃度の推移
- ⑨肝機能障害時のミカファンギン血中濃度
- ⑩腎機能障害時のガンシクロビル血中濃度

免疫抑制剤であるCsAとFKについては、日常診療として薬物血中濃度測定が頻回に可能であるため、目標血中濃度を設定し、実測値との比から投与量を決定していく形で投与量を調整していく。症例がある程度蓄積されたところで、安全性と有効性を評価する(①、②)。投与方法の変更時に、日常診療の範囲を超えてモニタリングのための採血が必要な場合には、臨床研究として実施計画書を作成し、倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て行う(③、④)。日常診療として薬物血中濃度測定が不可能な薬剤については、測定可能な機関に委託して研究費で薬物血中濃度測定を行う(⑤、⑦、⑨、⑩)。日常診療として薬物血中濃度測定が可能な薬剤であるポリコナゾールは、使用開始後、または投与方法変更後の適切なポイントで薬物血中濃度測定を行う(⑥、⑧)。

血中濃度測定のポイントは、個々の薬剤の既存の血中薬物動態データから決定する。サンプルは、薬物血中濃度測定に必要な最低量を採取し、外注検査会社等に測定を依頼する。薬物動態データの解析は、各施設の薬剤部と協力して行う。有効性や毒性の評価項目は、日常診療のデータを用いる。腎機能障害、肝機能障害、中枢神経障害などの毒性についてはCTCAEに基づいて評価する。移植成績の検討は、造血細胞移植学会に提出するデータを用いる。

### <倫理面への配慮>

日常診療の範囲を超えて、血中濃度測定が必要と考えられる場合には、倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て臨床試験として検査を施行する。臨床試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従う。

担当医は患者に施設の倫理委員会の承認が得られた同意説明文書を説明の前、または説明するときに患者に渡し、その内容を口頭で詳しく説明

する。患者が臨床研究の内容をよく理解したことを確認した上で参加についての意思を確認する。患者が同意した場合、施設で定められた書式の臨床研究の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者氏名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。未成年を対象とする場合には、代諾者の自由意思による同意を得るものとする。この場合にあっても、被験者の理解力に応じて説明を行い、可能であれば被験者からも同意を得るものとする。登録された症例は症例登録番号で識別され、検体も症例登録番号を記載して取り扱う。測定を依頼する機関には被験者が特定できないようにする。

臨床研究の結果を公表する場合には、被験者を特定できないように行う。インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱うことはない。また、臨床試験のためのサンプルを本臨床試験で定めた目的以外に使用することはない。

### C. 研究結果、進捗状況

①-②のテーマについては、日常診療としてすでに研究を開始しており、平成 20 年度も症例を蓄積している。「目標血中濃度を 500 ng/ml に設定した CsA 持続静注の安全性と有効性の検討」については今年度約 15 症例に対して行っており、順調に進行している。週 2-3 回の CsA 血中濃度測定を行い、目標血中濃度と実測値との比から投与量を決定していく形で投与量を調整しており、血中濃度のコントロールは順調に行っている。安全性については以前の報告と同様に問題がないと考えている。GVHD 予防効果についても有効性に問題はないと考えているが、再発率、最終的な無病生存率の解析については、疾患が統一していないこともあり更なる症例の蓄積が必要と考えている。十分な症例が蓄積したらそれまでの症例のデータ解析を行

い、適応疾患と病期、移植方法毎の最適な目標血中濃度を検討していく予定である。「目標血中濃度を 15 ng/ml に設定した FK 持続静注の安全性と有効性の検討」については、まだ 1 例しか施行できていない。施行した 1 例については、週 2-3 回の FK 血中濃度測定により、ほぼ目標血中濃度にコントロール可能であり、安全性にも大きな問題なく経過した。症例数が少ないことについては CsA の持続静注と対象症例が重なることもあり、対象症例の検討、今後の継続の有無も含めて、更なる検討が必要と考えている。③の持続静注から内服への投与方法の変更時には、「持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン血中濃度の検討」の研究計画（添付）を立案し、倫理委員会の承認を得た。すでに 6 症例を登録しているが、もともとの目標血中濃度や併用薬の違いもあるため、更なる症例の蓄積と検討が必要と考えている。

⑤、⑦のイトラコナゾールについては「自家末梢血幹細胞移植、化学療法時のイトラコナゾール内用液による真菌感染症予防における血中濃度と有効性の関係の検討」「同種造血幹細胞移植時のイトラコナゾール内用液による真菌感染症予防における血中濃度と有効性の関係の検討」の実施計画書を作成している。予防内服開始時より終了まで、週に 1 回イトラコナゾールの血中濃度を測定し、粘膜障害と血中濃度の関係、さらには毒性と有効性を検討する。また、同種造血幹細胞移植時においては CsA や FK などの免疫抑制剤の血中濃度との関連も検討する。

⑩のガンシクロビルについては、研究分担者の森が担当しており、これまでの腎機能障害時のガンシクロビル血中濃度のデータに基づき、「投与後 4 時間値を用いたガンシクロビルの血中濃度下面積とサイトメガロウイルス感染症の予防効果の関係の検討」の実施計画書を作成した。



⑥のポリコナゾールについては、研究分担者の山本が担当しており、臍帯血ミニ移植患者における真菌感染症予防薬としてのポリコナゾールの安全性と有効性を評価した。虎の門病院で臍帯血ミニ移植を施行した29例について、定期的にポリコナゾール血中濃度を測定し、血中濃度と有効性・毒性の関連について検討した。ポリコナゾール投与中のbreakthroughはprobable IFIの発症が2例のみにとどまり、測定されたポリコナゾールの血中濃度が報告されている至適血中濃度より全般的に低い値であったにもかかわらず、良好な予防効果を得ることができた。今後は多数例でのポリコナゾール至適血中濃度の検討が必要と考えている。ポリコナゾールは日常診療としての薬物血中濃度測定が可能であるため、日常診療の範囲内で可能な薬物血中濃度測定の実施計画書を作成中である。

研究代表者や研究分担者の施設では、現時点で移植診療を行う環境が十分に整備されており、実施計画書の作成後は、症例数も十分に確保できると考えられる。

#### D. 考察

本研究により、直接的には個々の免疫抑制剤や抗菌剤の投与量・投与法が適正化される。適正化により、GVHD発症率の低下や真菌感染症・ウイルス感染症の発症率の低下と感染症治療成績の改善が期待できるだけでなく、薬剤投与による毒性の軽減が可能になる可能性があり、移植成績の向上をもたらすと考えられる。これは、移植領域における免疫抑制剤および感染症治療薬の投与法に関するガイドライン策定にも寄与するであろう。さらには、高額な免疫抑制剤および感染症治療薬の過剰投与の抑制から、医療費の増大抑制につながる可能性も考えられる。また、造血幹細胞移植領域では様々な臓器障害や合併症が出現する上に毒性の強

い薬剤の使用や適応外薬剤の使用が多いため、臓器障害時や合併症併発時の薬剤投与法や薬剤使用による副作用対策を考える上での基礎データを蓄積することが可能である。さらに、血中濃度測定を通じて、既存の薬剤の最適な使用法について徹底的に検討することは、新規薬剤の使用の適正化に関する基盤を形成することにつながると考える。TDMを通じた薬剤の適正使用の考え方については、移植領域にとどまらず、医療全体に応用可能であると考えられる。

#### E. 研究発表

##### 1) 国内

##### 1. 論文発表

(研究代表者)

1. 大島久美、神田善伸 内科必携画像診断—侵襲性肺アスペルギルス症 内科 2008;101(6):1387-1390
2. 大島久美 間葉系幹細胞によるGVHDの治療 血液フロンティア 2009;19(2):94-98

##### 2. 学会発表

(研究代表者)

1. 大島久美 同種造血幹細胞移植後の移植免疫、腫瘍免疫—日常診療からのQuestion— 第70回日本血液学会総会シンポジウム 京都 2008年10月
2. 大島久美、神田善伸、新井幸宏、森有紀、伊豆津宏二、高橋強志、高橋涉、中川靖章、臼杵憲祐、黒川峰夫、鈴木憲史、三谷絹子 急性骨髄性白血病を有する高齢患者における発症時全身状態と治療経過との関連についての後方視的研究 第70回日本血液学会総会 京都 2008年10月
3. 大島久美、高橋強志、森毅彦、臼杵憲祐、森有紀、中原史雄、岡本真一郎、黒川峰夫、神田善伸 長期少量Valacyclovirによる同種造血幹細胞移植後帯状疱疹の予防

(研究分担者：山本久史)

1. 山本久史、和気敦、石綿一哉、辻正徳、高木伸介、加登大介、松橋佳子、瀬尾幸子、松野直史、内田直之、増岡和宏、米山彰子、谷口修一 臍帯血ミニ移植後生着前にリンパ球増加を呈した11例の特徴 第30回日本造血細胞移植学会総会 大阪 2008年2月
2. 山本久史、加登大介、石綿一哉、辻正徳、高木伸介、瀬尾幸子、松野直史、内田直之、増岡和宏、和気敦、米山彰子、牧野茂義、谷口修一 成人重症再生不良性貧血に対する臍帯血ミニ移植の治療成績—虎の門病院単施設における検討 第70回日本血液学会総会 京都 2008年10月

## 2) 海外

### 1. 論文発表

(研究代表者)

1. Okuda S, Terasako K, Oshima K, Sato M, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Fludarabine, cyclophosphamide, anti-thymocyte globulin, and low-dose total body irradiation conditioning enables 1-HLA-locus-mismatched hematopoietic stem cell transplantation for very severe aplastic anemia without affecting ovarian function. *Bone Marrow Transplant.* (in press)
2. Oshima K, Sato M, Okuda S, Terasako K, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Reverse seroconversion of hepatitis B virus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the absence of chronic graft-versus-host disease. *Hematology* (in press)
3. Oshima K, Kanda Y, Yamashita T, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, Fujimaki K, Yokota A, Fujisawa S, Matsushima T, Fujita H, Sakura T, Okamoto S, Maruta A, Sakamaki H; Kanto Study Group for Cell Therapy. Central nervous system relapse of leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Oct;14(10):1100-7.
4. Okuda S, Sato M, Terasako K, Kako S, Oshima K, Kanda Y. Should busulfan-containing regimen be avoided for young female patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2008.
5. Oshima K, Kanda Y, Kako S, Asano-Mori Y, Watanabe T, Motokura T, Chiba S, Shiraki K, Kurokawa M. Case report: persistent cytomegalovirus (CMV) infection after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab: emergence of resistant CMV due to mutations in the UL97 and UL54 genes. *J Med Virol.* 2008;80(10):1769-75.
6. Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, Nakagawa S, Sasano N, Ohtomo K, Oshima K, Kumano K, Ban N, Minamitani Y,

- Kurokawa M, Chiba S. Ovarian shielding allows ovarian recovery and normal birth in female hematopoietic SCT recipients undergoing TBI. Bone Marrow Transplant. 2008;42(10):697-9.
7. Yoshimi A, Nannya Y, Sakata-Yanagimoto M, Oshima K, Takahashi T, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. A myeloablative conditioning regimen for patients with impaired cardiac function undergoing allogeneic stem cell transplantation: reduced cyclophosphamide combined with etoposide and total body irradiation. Am J Hematol. 2008;83(8):635-9.
  8. Kanda Y, Omuro Y, Baba E, Oshima K, Nagafuji K, 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 Transplant. 2008;42(2):99-103.
  9. Yoshimi A, Izutsu K, Takahashi M, Kako S, Oshima K, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, Momose T, Ohtomo K, Kurokawa M. Conventional allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma may overcome the poor prognosis associated with a positive FDG-PET scan before transplantation. Am J Hematol. 2008;83(6):477-81.
  10. Nagai S, Asai T, Watanabe T, Oshima K, Hangaishi A, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, Aoki S, Ohtomo K, Kurokawa M. Simultaneous appearance of central nervous system relapse and subarachnoid hemorrhage during the treatment for acute promyelocytic leukemia. Ann Hematol. 2008;87(7):593-5.
  11. Oshima K, Kanda Y, Nakasone H, Arai S, Nishimoto N, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. Decreased incidence of acute graft-versus-host disease by continuous infusion of cyclosporine with a higher target blood level. Am J Hematol. 2008;83(3):226-32.
- (研究分担者：伊豆津宏二)
1. Nakasone H, Izutsu K, Wakita S, Yamaguchi H, Muramatsu-Kida M, Usuki K. Autologous stem cell transplantation with PCR-negative graft would be associated with a favorable outcome in Core-Binding Factor acute myeloid leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(11):1262-9.
  2. Masuda A, Nakamura K, Izutsu K, Igarashi K, Ohkawa R, Jona M, Katsumi H, Yokota H, Okudaira S, Kishimoto T, Watanabe W, Koike Y, Ikeda H, Kozai Y, Kurokawa K, Aoki J, Yatomi Y. Serum autotaxin measurement in haematological malignancies: a promising marker for follicular lymphoma. Br J Haematol 2008; 143:60-70.
  3. Yoshimi A, Izutsu K, Takahashi M, Kako S, Oshima K, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, Momose T, Ohtomo K, Kurokawa M.

Conventional allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma may overcome the poor prognosis associated with a positive FDG-PET scan before transplantation. *Am J Hematol* 2008; 83(3):284-8.

(研究分担者：森有紀)

1. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Kaneko M, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. False-positive Aspergillus galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;61(2):411-6.
2. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology*. 2008;83(6):472-6.
3. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. Clinical features of late cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*. 2008;87(3):310-8.

(研究分担者：山本久史)

1. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Matsuhashi Y, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia using a reduced-intensity conditioning. Submitted.
2. Uchida N, Wake A, Takagi S, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Matsumura T, Seo S, Matsuno N, Masuoka 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*. 2008;14:583-590.
3. Miyakoshi S, Taniguchi S. et al. Invasive fungal infection following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematologic diseases. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(7):771-7.

## 2. 学会発表

(研究代表者)

1. Oshima K, Takahashi T, Mori T, Matsuyama T, Usuki K, Asano-Mori Y, Nakahara F, Okamoto S, Kurokawa M, Kanda Y. Long-term low-dose valacyclovir against Varicella-zoster virus reactivation after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation EBMT2009 Goteborg 2009年3月

(研究分担者：山本久史)

1. Yamamoto H, Matsuno N, Uchida N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Kato D, Matsuhashi Y, Seo S, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Taniguchi S. Characteristics of 10 cases of pre-engraftment lymphocytosis after reduced-intensity cord blood transplantation. Tandem Meeting 2007.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

## II. 分担研究報告

シクロスポリンの薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

研究代表者 金子(大島)久美 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 助教

研究分担者 伊豆津 宏二 NTT 東日本関東病院 血液内科 医長

### 研究要旨

移植片対宿主病(GVHD)は、同種造血幹細胞移植の最大の合併症である。GVHDは発症予防が最も重要であるが、免疫抑制剤の予防的投与にもかかわらず約20-80%で急性GVHDが発症するため、十分な免疫抑制が必要である。一方、過度の免疫抑制は感染症の発症につながるため、免疫抑制剤の適切な使用が重要となる。同種造血幹細胞移植後のGVHD予防としては、シクロスポリン(CsA)とメトトレキサートを併用する方法が標準的に用いられているが、実際の投与方法は様々であり、有効治療濃度の評価も定まっていない。そのため、CsAについて、薬物治療モニタリング(TDM)を適切に導入する意義は高いと考えられる。また、CsAはCYP3A4で代謝を受ける薬物であり、薬物相互作用をおこす可能性の高い薬剤が多い。さらに、同種造血幹細胞移植では、前治療や前処置関連毒性、合併症による臓器機能障害の併存も多いため、CsAによる毒性の可能性も高い。本研究では、同種造血幹細胞移植において、CsAの血中濃度測定に基づく薬物治療モニタリングを行い、より安全で効果的な投与方法を検討し、移植成績の向上を目指している。

我々は、病初期の患者においては通常よりも高い血中濃度である450~550 ng/mlを目標血中濃度としたCsAの持続静注法を試みている。これまでのところ、目標血中濃度を上昇させても腎毒性、肝毒性などの毒性の頻度に変化はなく、Grade II以上の急性GVHDの発症、慢性GVHDの発症は有意に低下しており、期待できる方法と考えている。今後症例を重ねて、再発や最終的な無病生存率についてもあわせて検討していきたいと考えている。さらに、CsAの投与は、24時間持続静注法で開始しても経口投与に変更する際に1日2回12時間毎の投与にする必要があるが、同様の血中濃度を得るために必要な経口投与量について検討した報告はない。そのため、CsAの持続静注から内服への投与経路変更時の血中濃度を測定し、静注法から経口投与に変更する際の適切な投与量を検討する。今後、症例を蓄積し、十分な症例数が蓄積した研究についてはデータの解析を行い、CsAの適切な投与方法、目標血中濃度について検討を進めていきたいと考えている。

#### A. 研究目的

移植片対宿主病(GVHD)は、同種造血幹細胞移植後にドナー由来の免疫細胞が宿主を異物と見なすことにより生じる病態であり、同種造血幹細胞移植の最大の合併症である。急性

GVHD予防のためにはシクロスポリン(CsA)、タクロリムス、メトトレキサート(MTX)など様々な免疫抑制剤が使用されているが、現在、最も標準的に用いられているGVHD予防法は、CsAと短期MTXを併用した方法である。しかし、

CsAの至適投与量、目標血中濃度、投与法、減量法は施設間・原病の状態により様々であるのが実情である。そこで、CsAの最適な投与量、投与法、目標薬剤濃度についての検討が必要であると考えた。関東造血細胞移植共同研究グループにおける後方視的解析でも、移植後のCsA血中濃度が急性GVHDの発症頻度に有意に相関することが示されており、至適なCsA目標濃度の設定とその維持は移植成績の向上に有用であり、そのためにTDMが必要不可欠である。

また、同種造血幹細胞移植では多くの薬剤を併用するが、CsAはCYP3A4で代謝を受けるため、薬物相互作用をおこす可能性の高い薬剤が多い。さらに、前治療や前処置関連毒性、合併症による臓器機能障害の併存も多く、CsAによる毒性の可能性も高くなる。本研究では、同種造血幹細胞移植において、CsAの血中濃度測定に基づく薬物治療モニタリングを行い、より安全で効果的な投与方法を検討する。

移植後早期に用いられるCsAの点滴静脈の方法は、12時間毎の2分割点滴静注と24時間持続点滴の2つの方法に大別される。この2つの投与方法群を後方視的に比較したところ、多変量解析で補正しても持続静注によって急性GVHDは増加することが示された。しかし、持続静注群では移植後の再発率が低下し、最終的な無病生存率が、病初期の患者では同等、進行期の患者では持続静注群が有意に優れているという結果であった。この原因として、CsAの開始用量は両群ともに3 mg/kgであるが、血中濃度をモニターしながら2分割群ではトラフ値で150~300 ng/mlを、持続静注群では250~400 ng/mlを目標として用量調整をしていたため、実際の投与量は変化し、持続静注群において実投与量は有意に低くなっていたことが考えられた。この結果に基づいて、我々

は、病初期の患者においては450~550 ng/ml、進行期の患者においては250~350 ng/mlを目標血中濃度としたCsAの持続静注法を試みた。病初期の患者については、「目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討」として検討した。CsAの目標血中濃度を450~550 ng/mlとして予防を行った病初期患者33名（CsA500群）と、過去の目標血中濃度を250~350 ng/mlとして予防を行った病初期患者33名（CsA300群）を比較したところ、目標血中濃度を上昇させても腎毒性、肝毒性などの毒性の頻度に変化はなく、Grade II以上の急性GVHDの発症はCsA500群で27%と、CsA300群の52%よりも有意に低下した（ $P=0.033$ ）。CsAの目標血中濃度は多変量解析で補正しても独立して有意な因子であった（ $P=0.039$ ）。さらに、慢性GVHDの発症は47%で、CsA300群の73%と比較して有意に少なかった（ $P=0.016$ ）。再発はCsA500群で多い傾向が認められたが（ $P=0.069$ ）、慢性骨髄性白血病患者を除いて比較すると、その差は縮小し、最終的な無病生存率は同等という結果であった（72% vs. 63%,  $P=0.68$ ）。このことから、目標血中濃度を450~550 ng/mlとしたCsAの持続点滴静注は、安全かつ有効性の高いGVHD予防法であると期待できる。今後症例を重ねて、再発や最終的な無病生存率についてもあわせて検討していきたいと考えている。それとともに、もうひとつの標準的なGVHD予防法であるタクロリムスとMTXの併用療法との有効性や安全性の比較検討も必要と考える。

また、シクロスポリンの投与は、24時間持続静注法で開始しても、経口投与に変更する際に1日2回12時間毎の投与にする必要がある。同じ薬物血中濃度-時間曲線下面積（AUC）を得るためには、24時間持続投与とした場合の血中濃度は、1日2回経口投与とした場合のト



ラフ血中濃度の2.55倍となる必要があるとの報告もあるが、その血中濃度を得るために必要な経口投与量について検討した報告はない。現在の日常診療においては、24時間持続静注時の投与量の2倍を経口投与にするように変更しているが、この際のAUCについての評価も不十分である。そのため、シクロスポリンの持続静注から内服への投与経路変更時の血中濃度を測定し、シクロスポリンの経口エマルジョン製剤の移植後症例における血中濃度の安定性を評価し、静注法から経口投与に変更する際の投与量の妥当性を検討することを目的とし、「持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン血中濃度の検討」の臨床研究を計画した。

## B. 研究方法

本研究では通常の造血幹細胞移植診療にTDMを取り入れることを目的としており、特にCsAについて、適切なタイミングで薬物血中濃度測定を行い、臨床所見とあわせて評価を行っていく。

「目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討」については、日常診療としてCsAの薬物血中濃度測定が頻回に可能であるため、週2-3回のCsA血中濃度測定を行い、目標血中濃度を上記に設定し、実測値との比から投与量を決定していく形で投与量を調整していく。対象は同種造血幹細胞移植をCsAと短期MTXのGVHD予防を用いて施行する症例であり、標準リスク群は第一・第二寛解期の急性白血病、第一慢性期の慢性骨髄性白血病、白血化していない骨髄異形成症候群、非悪性疾患と定義した。症例がある程度蓄積されたところで、安全性と有効性を評価する。移植成績の検討は、造血細胞移植学会に提出するデータを用いる。安全性は腎機能障害、肝機能

障害、中枢神経障害などの各臓器障害をBearn分類または、CTCAEに基づいて評価し、TMA (Thrombotic microangiopathy) の発症についても評価する。

CsAの投与方法の変更時に、日常診療の範囲を超えてモニタリングのための採血が必要な場合には、臨床研究として実施計画書を作成する。「持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン血中濃度の検討」の研究計画(添付)を立案し、倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て行う。血中濃度測定のポイントは、個々の薬剤の既存の血中薬物動態データから決定した。サンプルは、薬物血中濃度測定に必要な最低量を採取し、外注検査会社等に測定を依頼する。薬物動態データの解析は、各施設の薬剤部と協力して行う。有効性や毒性の評価項目は、日常診療のデータを用い、毒性についてはCTCAEに基づいて評価する。移植成績の検討は、造血細胞移植学会に提出するデータを用いる。

### <倫理面への配慮>

「目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討」については、血中薬物濃度測定も含め、日常診療の範囲であり、日常診療として症例を蓄積している。しかし、「持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン血中濃度の検討」は日常診療の範囲を超えて、血中濃度測定が必要であり、倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て臨床試験として検査を施行している。臨床試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従う。

担当医は患者に施設の倫理委員会の承認が得られた同意説明文書を説明の前、または説明するときに患者に渡し、その内容を口頭で詳しく説明する。患者が臨床研究の内容をよく理解し

たことを確認した上で参加についての意思を確認する。患者が同意した場合、施設で定められた書式の臨床研究の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者氏名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。未成年を対象とする場合には、代諾者の自由意思による同意を得るものとする。この場合であっても、被験者の理解力に応じて説明を行い、可能であれば被験者からも同意を得るものとする。測定は研究費を用いて、外注検査に依頼する。

臨床研究の結果を公表する場合には、被験者を特定できないように行う。インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱うことはない。また、臨床試験のためのサンプルを本臨床試験で定めた目的以外に使用することはない。

### C. 研究結果、進捗状況

「目標血中濃度を 500 ng/ml に設定した CsA 持続静注の安全性と有効性の検討」については約 15 症例に対して行っており、順調に進行している。週 2-3 回の CsA 血中濃度測定を行い、目標血中濃度と実測値との比から投与量を決定していく形で投与量を調整しており、血中濃度のコントロールは順調に行えている。これまでのところ、安全性については以前の報告と同様に問題がないと考えている。GVHD 予防効果についても有効性に問題はないと考えているが、再発率、最終的な無病生存率の解析については、疾患が統一していないこともあり更なる症例の蓄積が必要と考えている。十分な症例が蓄積したらそれまでの症例のデータ解析を行い、適応疾患と病期、移植方法毎の最適な目標血中濃度を検討していく予定である。

持続静注から内服への投与方法の変更時には、「持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン血中濃度の検討」の研究計画（添付）を立案し、倫理委員会の承認を得た。CsA はシクロスポリン静注製剤（サンディミュン®）の 24 時間持続で開始し、生着後ある程度以上食事が取れるようになった時点で、12 時間毎 1 日 2 回の内服に変更する。内服薬としてはシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤であるネオーラル®を使用し、変更時の持続静注量の 2 倍量を経口投与し、内服開始直前に持続静注を中止する。変更する際には、変更時の持続静注量の 2 倍量を経口投与し、内服開始直前に持続静注を中止する。血液試料は EDTA-2K 添加の採血管に 1ml 採取し、凍結保存後、SRL に提出してシクロスポリン血中濃度測定を行う。採血のポイントは、持続静注投与終了前日の朝 9 時、15 時、21 時、経口投与開始日の内服直前、内服後 1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、12 時間、経口投与開始 3-5 日目の内服直前、内服後 1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、12 時間の最大合計 17 ポイントとする。さらに、CsA の持続静注での目標血中濃度を 450~550 ng/ml としている場合には、マイクロエマルジョン製剤の 1 日 2 回内服に変更した際のトラフの目標血中濃度を 250~350 ng/ml とし、持続静注での目標血中濃度を 250~350 ng/ml としている場合には、マイクロエマルジョン製剤の 1 日 2 回内服に変更した際のトラフの目標血中濃度を 150~250 ng/ml を目標血中濃度として、CsA 投与量を調節しており、経口投与開始 3-5 日目の採血前であっても必要な場合には投与量を変更する。平成 20 年度は、研究計画の立案から 6 症例のモニタリングを行った。中間解析の結果では、持続静注での薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と経口に変更した際の AUC は

よく相関しているが、ピーク値が著しく高値になる症例があり、経口の上述のトラフ値を用いた用量調節の場合、投与量の減量が必要になる症例を認めた。もともとの目標血中濃度や併用薬の違いもあるため、更なる症例の蓄積と検討が必要と考えている。

#### D. 考察

本研究により、同種造血幹細胞移植時のGVHD予防におけるCsAの使用法の適正化がはかれると考えられる。特に、移植後早期の点滴投与における適正化だけでなく、経口投与への変更時についても評価することにより、長い移植経過を通してのCsAの使用法について検討していくことは、意義が大きい。これにより、GVHD発症率の低下や治療関連死亡の軽減が期待でき、移植成績の向上をもたらすと考えられる。これは、移植領域における免疫抑制剤の投与方法に関するガイドライン策定にも寄与するであろう。また、CsAに関する検討は、CsAだけでなく、タクロリムスなどの他の免疫抑制剤にも応用可能であると考える。

#### E. 研究発表

##### 1) 国内

##### 1. 論文発表

(大島久美)

1. 大島久美、神田善伸 内科必携画像診断—侵襲性肺アスペルギルス症 内科 2008;101(6):1387-1390
2. 大島久美 間葉系幹細胞によるGVHDの治療 血液フロンティア 2009;19(2):94-98

##### 2. 学会発表

(大島久美)

1. 大島久美 同種造血幹細胞移植後の移植免疫、腫瘍免疫—日常診療からの Question— 第70回日本血液学会総会シンポジウム 京都 2008年10月
2. 大島久美、神田善伸、新井幸宏、森有紀、伊豆津宏二、高橋強志、高橋涉、中川靖章、臼杵憲祐、黒川峰夫、鈴木憲史、三谷絹子 急性骨髄性白血病を有する高齢患者における発症時全身状態と治療経過との関連についての後方視的研究 第70回日本血液学会総会 京都 2008年10月
3. 大島久美、高橋強志、森毅彦、臼杵憲祐、森有紀、中原史雄、岡本真一郎、黒川峰夫、神田善伸 長期少量Valacyclovirによる同種造血幹細胞移植後帯状疱疹の予防 第31回に本造血細胞移植学会総会 札幌 2009年2月

##### 2) 海外

##### 1. 論文発表

(大島久美)

1. Okuda S, Terasako K, Oshima K, Sato M, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Fludarabine, cyclophosphamide, anti-thymocyte globulin, and low-dose total body irradiation conditioning enables 1-HLA-locus-mismatched hematopoietic stem cell transplantation for very severe aplastic anemia without affecting ovarian function. Bone Marrow

- Transplant. (in press)
2. Oshima K, Sato M, Okuda S, Terasako K, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Reverse seroconversion of hepatitis B virus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the absence of chronic graft-versus-host disease. *Hematology* (in press)
  3. Oshima K, Kanda Y, Yamashita T, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, Fujimaki K, Yokota A, Fujisawa S, Matsushima T, Fujita H, Sakura T, Okamoto S, Maruta A, Sakamaki H; Kanto Study Group for Cell Therapy. Central nervous system relapse of leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Oct;14(10):1100-7.
  4. Okuda S, Sato M, Terasako K, Kako S, Oshima K, Kanda Y. Should busulfan-containing regimen be avoided for young female patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2008.
  5. Oshima K, Kanda Y, Kako S, Asano-Mori Y, Watanabe T, Motokura T, Chiba S, Shiraki K, Kurokawa M. Case report: persistent cytomegalovirus (CMV) infection after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab: emergence of resistant CMV due to mutations in the UL97 and UL54 genes. *J Med Virol.* 2008;80(10):1769-75.
  6. Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, Nakagawa S, Sasano N, Ohtomo K, Oshima K, Kumano K, Ban N, Minamitani Y, Kurokawa M, Chiba S. Ovarian shielding allows ovarian recovery and normal birth in female hematopoietic SCT recipients undergoing TBI. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(10):697-9.
  7. Yoshimi A, Nannya Y, Sakata-Yanagimoto M, Oshima K, Takahashi T, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. A myeloablative conditioning regimen for patients with impaired cardiac function undergoing allogeneic stem cell transplantation: reduced cyclophosphamide combined with etoposide and total body irradiation. *Am J Hematol.* 2008;83(8):635-9.
  8. Kanda Y, Omuro Y, Baba E, Oshima K, Nagafuji K, 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 Transplant.* 2008;42(2):99-103.
  9. Yoshimi A, Izutsu K, Takahashi M, Kako S, Oshima K, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, Momose T, Ohtomo K, Kurokawa M. Conventional allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma may overcome the poor prognosis