

200925026A

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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 慎一郎

国立がんセンター中央病院

平成 22 年 (2010 年) 3 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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 慎一郎  
国立がんセンター中央病院

平成 22 年 (2010 年) 3 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

- P5～8 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』
- P9～10 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』
- P11～13 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』
- P15～17 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』
- P19～20 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』
- P21～23 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』
- P25～27 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』
- P29～36 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. P37～41 研究成果 (論文発表) の刊行一覧

### IV. P43～44 学会発表一覧

### V. 研究成果の刊行物 (論文別刷)

# I. 総括研究報告

『 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多数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、タクロリムスの適正使用に関する臨床薬理学的研究を実施した。肝機能障害時の用量補正の必要性について検討し、総ビリルビン値の上昇は、タクロリムスの体内クリアランスに大きな影響を与えない事を明らかにした。また、静注製剤から経口製剤に投与経路変更する場合、至適投与量は静注量の4倍である事が確認されたが、個人差が大きく、4倍量投与で適切な血中濃度が得られる確立は40%に過ぎず、静注時のタクロリムスクリアランスに基づいた個別の投与量設定が有用である可能性が示された。更に、アゾール系抗真菌剤を併用した場合の用量設定について検討し、イトラコナゾールやボリコナゾールを併用した場合には、タクロリムスの減量が必要であることを確認したが、これについても個人差が大きいため、薬剤添付文書の記載に従った一律な減量は不適切であり、血中濃度モニタリングによる個別の減量プランが必要であることを明らかにした。また、タクロリムス経口徐放製剤が発売されたが、骨髄移植時の用量については薬剤添付文書に記載がなく、指摘投与量が不明であるため、これを明らかにするための臨床試験を開始し、症例登録が順調に進んでいる。尚、シクロスポリンについては、現在行われているトラフレベルのモニタリングではなく、投与開始後3時間目の血中濃度測定の有用性を検討する非血縁者間骨髄移植例を対象とした前向き臨床試験に着手した（血縁者間移植での検討は既に当研究班にて実施済みである）。

### 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

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高齢者例について、前向き薬物動態試験を開始し、2010年4月時点で目標症例数の10例の登録を完了した。また、静注 Busulfan 製剤と旧来の経口製剤について後方視的に比較検討し、静注製剤の肝障害がより高頻度となる事を明らかにした。小児を対象として実施した薬理動態試験結果を更に検討し、小児への投与量設定については体重を用いた現行の添付文書の用法、用量に一定の妥当性がある事も明らかにした。

### 3. 合併症治療薬の検討

サイトメガロウイルス感染症に対する経口 Valganciclovir の有用性を後方視的に解析し、その有効性と安全性を確認したが、用量設定が適切でない可能性が示唆されたため、至適用量設定のための前向き臨床試験を計画した。

## 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、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タクロリムス製剤を経口に切り替える際、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。また、タクロリムスクリアランスに肝機能障害や、アゾール系抗真菌剤が与える影響を解析した。
- 2) 高齢者に対して、静注ブスルファンを用いて同種造血幹細胞移植を実施する臨床試験を計画し、ブスルファンの高齢者における薬物動態を検討した。既に終了している小児患者に対するブスルファンの薬物動態試験結果を更に検討し、添付文書の記載にある、体重別の用法・用量の妥当性を検討した。静注ブスルファン製剤の一日一回投与の妥当性を検討する前方視的臨床試験を計画した。

- 3) 造血幹細胞移植後の重篤な合併症である、サイトメガロウイルス感染症に対する経口バルガンシクロピ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. 総ビリルビン値の上昇は、タクロリムスの体内クリアランスに大きな影響を与えない事が明らかになった。また、静注製剤から経口製剤に投与経路変更する場合、至適投与量は静注量の4倍である事が確認されたが、個人差が大きく、4倍量投与で適切な血中濃度が得られる確立は40%に過ぎず、静注時のタクロリムスクリアランスに基づいた個別の投与量設定が有用である可能性が示された。イトラコナゾールやポリコナゾールを併用した場合には、タクロリムスの減量が必要である事が確認されたが、個人差が大きいため、薬剤添付文書の記載に従った一律な減量は不適切であり、血中濃度モニタリングによる個別の減量プランが必要である事を明らかにした。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る事が判明した。薬剤添付文書の記載にある、体重別の投与量設定については、一定の妥当性がある事が確認されたが、過量投与となる症例もみられ、この様な症例の予測と対処の方法論の確立が必要である事が判明した。
2. 経口バルガンシクロピルは静注ガンシクロピルと比較し、遜色のない効果を示す事が明らかとなったが、サイトメガロウイルス抗原血症検査に基づく、先制攻撃的な治療の際には、薬剤添付文書の記載通りの使用方法では、重大な有害事象が高頻度にみられるため、至適投与量を前向き臨床試験にて検討する必要がある事が明らかとなった。

#### 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

## Ⅱ. 分担研究報告



『 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、免疫抑制剤であるタクロリムス (TAC、プログラフ®) と抗胸腺細胞グロブリン(ATG、サイモグロブリン®)について、適切な容量設定などを目的とした臨床試験の可能性などについて検討した。

TAC は腎障害などの重篤な副作用が出現しないように血中濃度調整が重要と考えられ、①移植後早期の持続静注から内服へと投与経路を変更する際の体内動態の変動について、②代謝に影響を与えるアゾール系抗真菌薬の併用の際の体内動態の変動について、薬剤部の協力の下に検討した。①に関して評価項目は TAC 血中トラフ濃度 (CTL) とし、持続静注から経口へ切り替えた際の推定 CTL と実測 CTL を比較し、現状の 4 倍投与量の妥当性について考察したところ目標濃度達成率は 40.6%であった。さらに、TAC クリアランス が血中濃度低下の予測因子となることが明らかとなった。②に関してはアゾール系抗真菌薬 (イトリコナゾール ITCZ, ポリコナゾール VRCZ) 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、これらの薬剤の併用に際しては、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。

一方、ATG に関しては多様な造血幹細胞移植療法において本薬剤の適切な使用法を検討するにあたり、当院において ATG を移植前処置に用いた症例について有害事象等を明らかにすることを目的として 9 例の患者について後方視的に解析をした。いずれの患者においても ATG 量は保険適応量に比較して少量であったが、ATG 使用例 9 人中 3 人で生着不全を来し、他の 1 人で移植関連死亡となった。通常のコミ移植への使用例では有害事象は比較的少なかったものの、サイトメガロウイルスや出血性膀胱炎などのウイルス感染の合併が見られた。また、HLA 不一致例ではいずれも致命的合併症となり、前処置や用量などを含めた検討が引き続き必要と考えられた。

### 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。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の副作用、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。

一方、ATG は同種造血幹細胞移植の前処置として 2.5mg/kg を 4 日間使用することが近年保険適応となったが、急性期副作用としてアナフィラキシー様症状や発熱などが高頻度に出現し、その後は重篤なウイルスおよび真菌感染症が高頻度に出現することが知られている。このため、多様な造血幹細胞移植において本薬剤の適切な使用法を検討するにあたり、当院において ATG を移植前処置に用いた症例について有害事象等を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

### ① TAC 持続静注から経口内服への投与経路変更時の投与量設定

2006 年 4 月から 2008 年 3 月までの期間に当院において同種造血幹細胞移植を受け、GVHD 予防目的で TAC 持続静注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。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 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。評価項目は TAC 血中トラフ濃度（CTL）とし、持続静注から経口へ切り替えた際の推定 CTL と実測 CTL を比較し、現状の 4 倍投与量の妥当性について考察し、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。推定 CTL は下記の式を用いて算出した。

$$CSS = CTL \times (AUC_{po} / AUC_{iv}) = CTL \times 1.4$$

Nakamura Y et al., Transplant Proc, 37, 1725

### ② 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

当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。

### ③ ATG（サイモグロブリン）使用例の検討

同薬剤が市販後に当院で移植前処置の一部として同薬剤を使用した症例について後方視的に解析した。

## <倫理面への配慮>

TAC 血中濃度解析に関する研究は、国立がんセンター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 持続静注から経口内服への投与経路変更時の投与量設定

対象症例 69 例、年齢中央値 45 歳（範囲：17-66）であった。Nakamura らの式による推定 CTL と実測 CTL を比較したところ、目標濃度達成率は 40.6% であった。

推定 CTL-実測 CTL > 2 となる血中濃度低下症例（L 群）は 31 例で、目標濃度を達成するための理想的な経口投与量は、持続静注量の 6.73 倍であった。L 群と H 群における患者特性の比較では、内服開始用量と持続静注時の TAC クリアランス

(CLTAC) が、L群において有意に高値であった (P=0.001)。さらに、ロジスティック重回帰分析により、CLTACは他の因子と独立して、血中濃度低下と有意に関連していた (P=0.013)。受診者動作特性 (Receiver Operating Characteristic : ROC) 分析より、血中濃度低下症例を検出するための CLTAC の最適な cut-off 値は 0.043 となり (P<0.001)、CLTAC が血中濃度低下の予測因子となることが明らかとなった (Odds 比 5.68 倍, P=0.004)。

## ② 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 14 例 (年齢中央値 46 歳; 範囲 9-67 歳)。CD 比上昇が 11 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=0.179)。VRCZ 併用例は 25 例 (年齢中央値 42 歳; 範囲 19-63 歳)。全例で CD 比の上昇 (最大 CD 比到達日: 中央値 day8; 範囲 day3-20) を認め、併用後に有意な CD 比の上昇を認めた (P<0.001)。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=0.017)。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 20 例全例で観察された。

## ③ ATG (サイモグロブリン) 使用例の検討

2008 年 12 月から 2010 年 1 月までに 9 例の同種移植患者の前処置に ATG を使用した。年齢中央値は 58 歳 (28~67 歳) で男性 7 人。急性白血病/骨髄異形成症候群 6 人、悪性リンパ腫 3 人で、5 人ではフルダラビン、ブスルファン、ATG (2.5mg/kg 4 人、1.5mg/kg 1 人) によるミニ移植で、1 人で CMV 感染症に抗ウイルス剤ガンシクロビルで治療後に二次性生着不全を来して再移植を施行した。また 1 人では原病が再発して死亡したが、他 4 人は生存中である。一方、生着不全に対して HLA 半合致ドナーから移植した 1 人で治療関連死亡、HLA 血清型が完全に一致していないドナーからブスルファン、シクロホスファミドおよびフルダラビン、ブスルファン、全身放射線照射 (2Gy) の前処置に ATG (1.25mg/kg 1 人、1.5mg/kg 2 人) を併用した 3 人では、1 人が出血性膀胱炎を来し、他の 2 人が生着不全で死亡した。

## D. 考察

### ① TAC 持続静注から経口内服への投与経路変更時の投与量設定

持続静注量を 4 倍した経口投与量では、大半の症例で過少投与であることが明らかとなった。これらの症例が、目標血中濃度を達成するには、持続静注量を約 6 倍した経口投与量に必要である可能性が示唆された。

CLTAC は、投与経路変更時の血中濃度低下と有意に関連しており、CLTAC 0.043 以上は、血中濃度低下症例を抽出する上で、有用な指標となることが明らかとなった。したがって、目標血中濃度を達成するには、持続静注時の CLTAC 0.043 を cut-off 値として、CLTAC<0.043 では持続静注投与量の 4 倍、CLTAC≥0.043 では 6 倍に経口投与量を設定すべきである。

### ② 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

平成 20 年度の報告症例 (ITCZ : 12 例、VRCZ : 13 例) に、1 年分の追加症例を加えて検討を行った。症例数が増した分、ばらつきは大きくなったものの、CD 比の推移は同様な動きを示した。

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。

### ③ ATG (サイモグロブリン) 使用例の検討

今回の対象患者ではいずれも ATG の量は保険適応量に比較して少量であったが、ATG 使用例 9 人中 3 人で生着不全を来し、他の 1 人で移植関連死亡となった。通常ミニ移植への使用例では有害事象は比較的少なかったものの、サイトメガロウイルスや出血性膀胱炎などのウイルス感染の合併が見られた。また、HLA 不一致例ではいずれも致命的合併症となり、前処置や容量などを含めた検討がなお必要と考えられた。ATG は急性および慢性 GVHD の頻度や重症度を抑制することが報告されているが、生着に

関する報告は少なく、前治療の有無、疾患、HLA 一致度、移植細胞源などにより大きく影響を受けることが考えられる。使用例が限られているために前方視的に検討することは難しいと考えたが、今後とも使用後調査が重要であることが確認された。

#### 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る。また、ATG の前処置への追加は生着不全や重症のウイルス感染を合併する可能性があり、十分慎重に行う必要がある。次年度にはわが国でも非血縁者間末梢血幹細胞移植が導入される予定であるが、末梢血幹細胞移植では骨髄移植よりも生着不全が少なくなる可能性が高く、一方で慢性 GVHD が増加する可能性が推測される。このような移植では ATG の有用性が発揮されることが期待され、今後とも至適な使用法について慎重に検討をすすめる意義は大きいと考えられる。

#### F. 健康危機情報

ATG については市販後調査表などによる製薬会社への報告書を随時作成している。

#### 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 医長

研究要旨

静注 busulfan (ivBu) 製剤は、効果と毒性が血中濃度依存性であり、高齢者における至適投与量の検討はされていない。そこで、高齢者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) 製剤の安全性と有効性を検討する JSCT-FB09 protocol の付随研究として、ivBu の血中濃度を測定し、若年者のデータと比較検討する前向き試験を計画した。移植前治療は Fludarabine 180mg/m<sup>2</sup>, ivBu 12.8mg/kg に幹細胞源に応じて全身放射線照射を追加した。GVHD 予防は骨髄・末梢血の場合はカルシニューリン阻害剤 + methotrexate、臍帯血の場合は tacrolimus + mycophenolate mofetil を用いた。これまで JSCT-FB09 に 12 名の患者登録があり、うち 4 名で血中濃度の測定が実施できた。10 名を目安に症例の集積中であるが、本結果を若年者のそれと比較して、より安全な ivBu の使用方法について検討する予定である。

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。Bu の効果と毒性は血中濃度に依存し、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。ivBu 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・一昨年度の本班研究で、後方視的研究により ivBu を用いた移植前治療が臍帯血を含む造血幹細胞移植において実施可能であることを示した。

一般的に、移植前治療強度が強いと再発抑制効果が高まる一方、治療関連毒性が高まる。ivBu が認容性が高く、骨髄破壊的な 12.8mg/kg の総投与量が、高齢者を含む患者群に対して実施可能であることが海外で報告されている。しかしながら国内においては臨床試験の対象者最高齢は 53 歳で、ivBu の高齢者への投与の安全性は確立しているとは言えない。また、静注製剤であっても時に血中濃度が異常高値になり、重篤な毒性を呈することがあるとの報告もある。若年者と比べて、臓器予備能が低下していると考えられる高齢者において、ivBu の投与の

安全性・有効性を検討する必要があると考えられる。

B. 研究方法

本研究は「高齢者造血器疾患に対する、リン酸フルダラビンと静注ブスルファンによる移植前治療を用いた造血幹細胞移植における、ブスルファンの血中濃度測定 (FB09 Bu TDM)」と銘打たれ、JSCT 研究会 (地域医学研究基金助成) によって実施される多施設共同臨床研究「高齢者造血器疾患に対する、リン酸フルダラビンと静注ブスルファンによる移植前治療を用いた造血幹細胞移植の安全性と有効性の検討 (JSCT FB09)」の付随研究として計画された。JSCT FB09 の実施を施設倫理審査委員会 (IRB) で承認された施設で、別途本研究用のプロトコールも IRB で承認された施設でのみ実施される。JSCT FB09 登録症例で、本研究への参加に患者本人から文書による同意が得られている症例を対象とした。ブスルファン血中濃度測定用の採血ポイントはブスルファン投与 1 回目の投与開始後 60 分、点滴終了時 (投与開始後 120 分)、投与開始後 240 分、投与開始後 360 分 (2 回目投与開始直前)、および投与 13 回目の投与開始直前と投与終了時 (投与開始後 120 分) の 6 ポイントとした。EDTA 入り採血管 3ml を末梢静脈かダブルルーメンの中心静脈カテーテルから採取し、直後もしくは冷蔵保存後 8 時間以内に血漿を遠心分離して -80℃ で凍結保存した。検体は -20℃ 以

下に保った状態で、同志社女子大学薬学部臨床薬剤学研究室に送付した。ブスルファン血中濃度は HPLC 法により測定し、AUC、CL、T1/2、Cmax 等の要約統計量を算出する。初回投与時の AUC から目標 AUC (900-1500  $\mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ) の達成割合を算出すると共に、13 回目の点滴直前・点滴終了時の濃度を測定することで蓄積性の検討を行う。

#### <倫理面への配慮>

参加各施設の施設内倫理審査委員会の承認の下、対象患者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。血中濃度の測定を終えた検体は同志社女子大学 薬学部 臨床薬剤学研究室に当研究終了時まで保存し、各施設への返却の必要がある場合は、当研究終了後に返却することとした。

#### C. 研究結果

2009 年 9 月よりスタートし、2010 年 2 月現在までに 19 施設の IRB を通過した。JSCT FB09 には 14 名の登録があり、本 FB09 Bu TDM には 5 名が登録された。JSCT FB09 で、これまで急送報告を必要とする移植後 60 日以内の死亡が 1 名と、移植後 60 日以降の死亡が 1 名報告されたが、研究の早期・一時中止の必要はないと判断されている。

#### D. 考察

高齢者の同種造血幹細胞移植の成績向上のために、ivBu を 12.8mg/kg の骨髓破壊的な量を投与して再発を抑制する一方、安全性を評価するために計画された。世界的にも高齢者だけを対象とした、骨髓破壊的な移植前治療を用いた前向き臨床研究は無く、高齢者を対象とした ivBu の薬物動態研究も報告が無いため、本研究の結果が高齢患者に対する同種移植の安全性を高める重要な知見となることが期待される。研究期間は 2 年間を予定しているが、早いペースで症例が集積されており、早期に結果が出せる可能性がある。

#### E. 結論

骨髓破壊的な量の ivBu を含む移植前治療は、再発を抑制する一方で、経口のブスルファンより認容性に勝り毒性が低く抑えられる可能性が示されている。

高齢者においても、本移植前治療の安全性が確認できれば、予後不良な造血器疾患の治療成績向上に大きく役立つことが期待される。本研究で高齢者での ivBu の薬物動態と若年者との比較により、より安全な ivBu の投与方法を確立する重要な知見となることが期待される。

#### 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

『 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) 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実施した「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」において、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。しかし、前回の臨床試験の結果は従来の報告に比べ、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いく成績ではなかった。そこで今回、対象を非血縁ドナーからの骨髄移植例のみとした新たな臨床試験を計画した。新規臨床試験では 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を目指す調整法に変更したため、急性 GVHD 予防効果の向上が期待される。

A. 研究目的

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こなかった。

この問題を解決するために、われわれは 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) 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。本試験には、2004 年 5 月から 2006 年 3 月までに骨髄移植あるいは末梢血幹細胞移植が実施された 103 例の登録があった。C3 の目標値を、HLA 適合血縁者間移植 (血縁一致) では  $800 \pm 100$  ng/mL、HLA 不適合血縁者間および非血縁者間移植 (血縁一致以外) では  $1000 \pm 100$  ng/mL に設定し、安全性の観点からトラフ値は 300 ng/mL を超えないものとした。解析可能な 90 例について検討したところ、II 度以上の急性 GVHD 発症例の 96.8% は移植後 42 日までに発

症していた。急性 GVHD 発症率は血縁一致 (55 例) で 25.8%、血縁一致以外 (35 例) で 56.8% であった。これは従来の報告に比べ、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いく成績ではなかった。次に、急性 GVHD 発症例では発症前 1 週間、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%、 $P=0.252$ )、血縁一致以外では達成群の急性 GVHD 発症率は非達成群に比し有意に低かった (達成群 34.2%、非達成群 84.6%、 $P=0.001$ )。個々の症例の臨床経過を検討した結果、目標値の上限を上回っても有害事象の頻度は増えなかったことから、血中濃度を一定範囲内に収めるより目標値を下回らないように維持することが重要と考えられた。

そこで今回、非血縁ドナーからの同種骨髄移植例のみを対象として、CsA の 3 時間点滴静注 1 日 2 回投与法で、投与開始から 3 時間後の CsA 血中濃度 (C3) が目標値を下回らないように CsA の投与量を調節した場合の急性 GVHD に対する予防効果を検証する新たな臨床試験を計画した。

## 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：10 施設

対象：造血器悪性腫瘍に対し、非血縁ドナーから同種骨髄移植を受ける患者。ただし、ドナーは以下のいずれかの条件を満たす骨髄バンクドナーとする。

①HLA-A, B, C, DRB1 遺伝子型適合

②HLA-A, B, C 遺伝子型適合で HLA-DRB1 遺伝子型 1 座不適合 (ただし、ドナー-患者の HLA-DRB1 が、DRB1\*0405-DRB1\*0403 または DRB1\*1403-DRB1\*1401 の組み合わせを除く。)

③HLA-A, B, DRB1 遺伝子型適合で HLA-C 遺伝子型 1 座不適合かつ KIR 適合 (ただし、ドナー-患者の HLA-C が、C\*0304-C\*0801 または C\*0801-C\*0303 または C\*1402-C\*0304 の組み合わせを除く。)

【根拠】：骨髄バンクより開示されているデータに基づき、「grade III以上の急性 GVHD 発症率が 20%を超える HLA 不適合ドナー」、および「重症急性 GVHD のハイリスクな組み合わせとなる HLA 不適合ドナー」を除外した。

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：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 (いわゆる骨髄破壊的前処置) のみとするが、その選択は各施設に一任する。ただし、骨髄非破壊的前処置は除く。

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) の併用とする。

①MTX の投与方法

原則として day 1 に 15 mg/m<sup>2</sup>、day 3 および day 6 に 10 mg/m<sup>2</sup> を投与する。

②CsA の投与方法

1) CsA の投与スケジュール

移植前日から、1 日 2 回 12 時間ごとに、CsA の 3 時間点滴静注を行う。CsA の初期投与量は 1.5 mg/kg/回とする。CsA の投与期間は特に規定しない。ただし、少なくとも移植後 7 週間 (49 日まで) は減量しないことが望ましい。

2) CsA の血中濃度測定

移植後 100 日までは、原則として 1 週間に 2 回以上、C3/C2 値および C0 値を測定する。ただし、移植後 50 日以降で既に CsA の減量を開始している場合は、測定回数を適宜減らしてもよい。

3) CsA の用量調節

減量開始 (移植後 50 日以降が望ましい) までは、C3 値が 900 ng/mL を下回らないように投与量を適宜調整する。C3 の上限値は特に設定しない。C3 値が高い場合であっても腎機能障害や中枢神経障害などの副作用が出現しない限り投与量を減量しない。トラフ値による用量調節は特に規定しないが、トラフ値が高い場合は適宜減量してもよい。また、血清クレアチニン値による用量調節も特に規定しないが、血清クレアチニン値が上昇した場合は、施設の基準に従って適宜減量・一時休薬などの適切な処置を行う。

4) CsA の投与経路 (点滴静注から経口投与への切り替え時期)

移植後 6 週間 (42 日まで) は点滴静注で投与する。但し、移植後 29 日以降であれば、経口摂取が可能となった時点で、経口投与に切り換えてもよい。

主要評価項目：骨髄移植後 100 日以内の grade II 以上および grade III 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

2009 年 11 月に金沢大学附属病院臨床研究審査委員会 (IRB) の承認を受け、12 月より登録を開始した。2010 年 3 月 12 日現在、2 例の登録が得られている。

金沢大学附属病院血液内科以外に 9 施設より本臨床試験への参加表明を受けており、現在、各施設において倫理委員会等での審議を依頼中である。

本臨床試験は、登録期間を 2013 年 3 月 31 日まで



とし、最終登録から 1 年後経過まで経過観察する予定である。

#### D. 考察

前回実施した臨床試験では、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ている。

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。この点を踏まえ、今回新たに計画した臨床試験では、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を目指す試験デザインに変更した。

#### E. 結論

①前回の臨床試験の解析結果から、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。しかし、前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ため、投与量の調整が難しく、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。新規臨床試験では 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を目指す調整法に変更したため、急性 GVHD 予防効果の向上が期待される。

#### F. 健康危機情報

特になし。なお、新規臨床試験では、副次的評価項目として、骨髄移植後 100 日以内の腎機能障害(血清 Cr 値の上昇)、血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy、TMA)、シクロスポリン脳症の発症率を検討する。

#### 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。

T-Bil 値の上昇は静脈閉塞性肝疾患 (veno-occlusive disease/sinusoidal syndrome: VOD/SOS) 発症のサインとなりうるが、T-Bil の軽度上昇と血中 TAC 濃度の上昇とは直接的関連を認められず、Ht の変動が血中 TAC 濃度変動の要因であった。

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。

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の副作用、生着後の免疫反応などが TAC 体内動態に大きく影響を及ぼしている可能性がある。

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

2005年4月から2009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 予防目的として TAC 投与を行った症例のうち、移植後 day40 までの期間に総ビリルビン (T-Bil) が 2.0mg/dL 以上を記録し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)、および患者背景 (疾患、年齢、性別、植源 Source、前処置レジメン 等)、肝機能 (T-Bil、AST、ALT) 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。T-Bil  $\geq$  2.0mg/dL となった日を基準日とし、基準日前後の TAC クリアランス ( $CL_{TAC}$ ) を比較し、T-Bil 上昇と  $CL_{TAC}$  の変動について検討した。

また、TAC 血中濃度が T-Bil 上昇前の 1.5 倍に上昇した場合を投与量の変更が必要となる臨床的意義があると定義し「CL<sub>TAC</sub>低下症例」として、CL<sub>TAC</sub>低下の理由について T-Bil の関与と、その他の原因（年齢・性別・前処置強度・トランスアミナーゼなど）の可能性を、統計的手法を用いて検討した。

### <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

対象症例は 29 例で、年齢中央値は 44 歳（幅 19 - 67 歳）であった。T-Bil が  $\geq 2.0 - 3.0$  (IU/L) に上昇した症例は 20 例、 $> 3.0 - 4.0$  は 4 例、 $> 4.0$  は 5 例であった。

T-Bil 上昇後の CL<sub>TAC</sub> 変動割合の平均値  $\pm$  標準偏差は  $0.85 \pm 0.27$  であり、T-Bil 上昇後に CL<sub>TAC</sub> は有意に低下していた ( $P=0.005$ )。しかし、CL<sub>TAC</sub> 変動割合  $\leq 0.7$  の症例は、10 例 (34.5%) と少数であった。1 測定点のみ T-Bil  $\geq 2.0$  であった群 ( $n=8$ ) の CL<sub>TAC</sub> 変動割合は  $0.83 \pm 0.22$ 、2 測定点以上連続して T-Bil  $\geq 2.0$  であった群 ( $n=21$ ) の CL<sub>TAC</sub> 変動割合は  $0.86 \pm 0.29$  であり、T-Bil の経時的推移の違いによる有意差は認められなかった ( $P=0.833$ )。また、T-Bil の変動レベル (T-Bil 上昇後の T-Bil 値 - 上昇前の T-Bil 値) と CL<sub>TAC</sub> 変動割合の間に相関関係は認められなかった ( $r=-0.183$ ,  $P=0.342$ )。

対象症例を CL<sub>TAC</sub> 変動割合  $> 0.7$  ( $n=19$ )  $\cdot \leq 0.7$  ( $n=10$ ) の 2 群に分けたところ、T-Bil 上昇時の移植後日数は CL<sub>TAC</sub> 変動割合  $\leq 0.7$  の群で有意に長かった (median: 9 vs 11,  $P=0.027$ )。その他の因子において有意差はなかった。また、2 群において T-Bil 上昇前後の臨床検査値 (Ht, WBC, AST, ALT) の経時的変動を比較したところ、Ht の経時的変動は、T-Bil 上昇前後と CL<sub>TAC</sub> 変動割合の間に交互作用があり ( $P=0.003$ )、2 群間で異なることが明らかとなった。Ht の変動レベル (T-Bil 上昇後の Ht 値 - 上昇前の Ht 値) は、CL<sub>TAC</sub> 変動割合  $> 0.7$  群で

$-1.32 \pm 3.39$ 、 $\leq 0.7$  群で  $2.49 \pm 2.09$  であった ( $P=0.003$ )。一方、WBC, AST, ALT 各因子の経時的変動は、T-Bil 上昇前後と CL<sub>TAC</sub> 変動割合の間に交互作用はなく、2 群間で差異はなかった。

Ht の変動レベルは CL<sub>TAC</sub> 変動割合との間に有意な負の相関を認めた ( $r=-0.537$ ,  $P=0.003$ )。重回帰分析の結果、この関係は年齢・移植前処置の強度 (CST or RIST)・移植後日数・T-Bil の変動レベルにて補正後も成り立つことが明らかとなった ( $P=0.008$ )。一方、移植後日数は Ht の変動レベルとの間に正の相関 ( $r=0.553$ ,  $P=0.002$ ) を認めたものの、CL<sub>TAC</sub> 変動割合との間に有意な相関はなかった ( $r=-0.296$ ,  $P=0.116$ )。

### D. 考察

これまでに、T-Bil の上昇とともに、血中 TAC 濃度が併せて上昇したという症例報告が複数存在するため、T-Bil の上昇は血中 TAC 濃度の上昇と関連すると考えられてきた。今回、我々はこの関連性について T-Bil の上昇を認めた症例群を検討対象とした Case-Series 研究を行った。T-Bil  $\geq 2.0$  となった前後で CL<sub>TAC</sub> は統計的に有意な低下傾向を認めていたものの、減量を必要とするような上昇は全体の 3 割程度であり、経験的理由による TAC の減量は、血中 TAC 濃度の予期せぬ低下をもたらす可能性があり、推奨されない。

さらに、他の因子との検討により、CL<sub>TAC</sub> の低下は T-Bil の上昇と直接の関連性を認めず、臨床検査値の Ht の経時的変動が T-Bil 上昇前後と CL 変動割合の間に交互作用を認め、2 群間で異なることが明らかとなった。Ht の変動は CL 変動割合との間に有意な負の相関を認め、年齢、移植前処置の強度、移植後日数、T-Bil 変動での補正後も成立することが明らかとなった。

以上より、T-Bil  $\geq 2.0$  程度の軽微な上昇は、血中 TAC 濃度上昇すなわち CL<sub>TAC</sub> 低下の直接的理由とはならないことを明らかにした。

### E. 結論

TAC は造血幹細胞移植において、重要な役割を果たしているが、肝代謝型薬剤であるため、大量化学療法や全身放射線照射などの影響で肝機能が低下した場合に代謝が滞り、体内に蓄積されるため血中濃度が上昇する可能性がある。特に、静脈閉塞性肝

疾患 (veno-occlusive disease/sinusoidal syndrome : VOD/SOS) が発症した場合には、肝臓への血流が途絶えるため、TAC 投与を中止したにもかかわらず、血中 TAC 濃度が全く低下しない症例も経験した。VOD/SOS 発症のサインの一つとして、T-Bil の上昇があるため、臨床現場では T-bil の軽度上昇を認めただけでも、血中 TAC 濃度が上昇するのではないかと考え、経験的に投与量を下げたことが起きていた。しかしながら、TAC の主要な代謝酵素は CYP3A4、CYP3A5 であり、臨床検査値であればトランスアミナーゼ (AST/ALT) の変動を注視するべきであると薬剤師は考えるため、T-Bil の軽度上昇だけでは減量の提案は行わない。そのため、担当医師と薬剤師とで意見の相違が起っていた。

今回の検討により、T-Bil の軽微な上昇は  $CL_{TAC}$  を減少させる傾向は示しているものの、その原因は T-Bil の上昇よりも Ht の変動が関与している可能性が高く、T-Bil の上昇が TAC 減量の直接的な指標とはならないことが明らかになった。T-Bil の上昇を認めた場合には Ht の変動にも注目し、Ht 低下症例では  $CL_{TAC}$  低下の可能性を考慮した投与設計が必要となる。ただし、Ht は輸血などでも変動するため経験的に減量することは避け、血中濃度測定を頻回に行うことで投与量設計を行うべきであると考ええる。

#### 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