

『 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生着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

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。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。

同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV) 再活性化に対する経口バルガンシクロビル (val-gancyclovir; ValGCV) 900mgx2/day による早期治療の有効性を検討した。

当科で、10 症例に対して、ValGCV による治療を行った。年齢中央値 56 才 (33~65 才)。急性骨髄性白血病 8 例、骨髄異形成症候群 1 例、悪性リンパ腫 1 例であった。CMV 感染に対する奏効率 90% (9/10)。有害事象として好中球減少 grade 2, 2 例、3, 1 例、4, 1 例であった。

A. 研究目的

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。

骨髄非破壊的前治療による同種造血幹細胞移植症例の急速な増加により、外来フォロー中のウイルス感染症が問題となっている。同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス (cytomegalovirus; 以下

CMV) 抗原血症陽性患者に対し、早期治療としてバルガンシクロビル (Valganciclovir; 以下 ValGCV) を経口投与し、その有効性および安全性を評価する。

B. 研究方法

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

目的

同種造血幹細胞移植後の CMV 抗原血症陽性患者に対し、早期治療として ValGCV を経口投与し、その有効性および安全性を評価する。

対象

1. 本研究の実施施設において同種造血幹細胞移植 (骨髄・末梢血) 治療を受け、CMV 抗原血症検査 (HRP-C7 法) で 2/50,000 WBCs 以上の陽性細胞が検出され、CMV 感染症を発症していない症例。
2. 本試験登録時に、ガンシクロビル、フォスカビルなど、他の CMV に対する治療を受けていない症例。
3. ValGCV の経口投与が可能な症例。

4. 年齢 20 歳以上、70 歳未満の症例。
5. 消化管急性 GVHD(stage2 以上)を発症していない症例。
6. Performance status (PS) が ECOG の基準で 0-2 の症例。
7. 主要臓器機能が十分保持されている症例 (但し GVHD によると考えられる異常変動はこの限りではない)。
8. 本試験参加について、文書による同意が本人から得られていること。

治療

ValGCV 900mg を 1 日 2 回 21 日間経口投与する。投与終了後、CMV 抗原血症検査にて効果判定を行う。

<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、ADV 感染症 15 症例に対して、CDV による治療を行った。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。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。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。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。

同種移植後の CMV 再活性化再活性化 10 症例に対して、ValGCV による治療を行った。年齢中央値 56 才 (33~65 才)。急性骨髄性白血病 8 例、骨髄異形成症候群 1 例、悪性リンパ腫 1 例であった。幹細胞ソースは、HLA 一致同胞骨髄 1 例、HLA 一致非血縁骨髄 8 例、DR 一座不一致非血縁骨髄 1 例であった。8 例で CMV 抗原血症陽性化した時点でステロイドホルモンの全身的投与が行われていた。CMV 感染に対する奏効率 90%(9/10)。有害事象として好中球減少 grade 2, 2 例、3, 1 例、4, 1 例であった。

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 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。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。

同種造血幹細胞移植、骨髄非破壊の前処置による移植の増加により CMV 再活性化が外来経過観察中に起こる機会が増加している。ValGCV の投与により CMV 再活性化に対して従来必要であった GCV の連日経静脈的投与が不要になり、移植患者の QOL 向上に寄与している。

valGCV の至適投与法は確立していない。従来の 900mgx2/day は、好中球減少などの程度からやや加療である可能性がある。そのため 450mgx2/day による治療の有効性および安全性を検討する必要がある、現在臨床試験を行っている。

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。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。

ValGCV は、同種造血幹細胞移植後の CMV 再活性化に対する治療薬として有用である。特に経口投与のため、従来連日 GCV 点滴が必要であった CMV 再活性化の治療が、外来で可能となり、その有用性は極めて高い。しかしながらその至適投与法は確立しておらず、従来の 900mgx2/day の半量とより少ない 450mgx2/day による治療の有効性および安全性を検討する必要がある、現在臨床試験を行っている。

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、テストドーズによるスクリーニングの意義はあると思われた。同時に、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

造血器種用における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、経口薬は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少量を継続して投与するために開発されたもので、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。自験例とは別に市販後臨床試験として実施した症例のデータも解析した。

<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

自験例として薬物動態を検討したのは6例で表1のような結果であった。

移植後の生着に問題なかった。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。

一方、市販後臨床試験ではあらかじめ設定したAUCを達成できたのは76%であった。欧州からの報告が91%であったことを考慮すると、遺伝子多型で説明すべき若干の民族差はあるかもしれないが、これについては今後数年かけて多数例で証明する方策しかない。

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 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ 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、市販後臨床試験で実施した症例も自験例として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と推定される。ただし、10kg未満の乳幼児においてはばらつきが大きく、テストドーズの実施あるいは可能であれば1回目投与時の血中濃度による用量調整が必要である。

ブスルファン投与時に最も重篤な合併症と考えられるVOD発症については、表2に示すように投与1回目のAUC結果による調整では解決し得ない別の問題になる。適切なAUCであってもVODを発症することは、造血細胞移植時の合併症は単純に移植前処置によるものではなく、発症当初からの治療内容にも大きく依存すると思われた。現状ではそのリスクの事前評価システムが確立されていないが、肝機能異常など明確なリスクがある症例においては多剤併用でブスルファン投与量を減じる方策がとられるべきであろう。

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。

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

表 1.

症例	年齢	性別	投与量 (mg/kg)	テストドーズ (peak; ng/mL)	AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)	移植時 (peak; ng/mL)	AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)
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	953	1.119
4	15	F	0.8	784	659	1.100	1.056
5	16	M	0.8	748	958	781	854
6	11	F	0.8	936	926	795	784

表 2.

	性別 年齢	体重 投与量群	原疾患 (病型・病期)	前治療 レジメン	移植種類 HLA	重症度 (重篤性)	発現日* 転帰確認日*	転帰	投与1回目 AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)
1	女	6.6 kg	ユーイング肉腫 (PNET)	BU16/TEPA	Auto-BMT	Grade 4 (重篤)	28	死亡	1585
		0.5 1.0 mg/kg					93		
2	男	33.7 kg	CML (慢性期)	BU16/CY2	UR-BMT 適合	Grade 2 (非重篤)	8	消失・回復	1000
		12.5 0.95 mg/kg					31		
3	男	4.1 kg	MDS (JMML)	BU16/Flu/ L-PAM	UR-CBSCT 一座不適合	Grade 3 (重篤)	10	軽快	1200
		0.3 1.0 mg/kg					32		
4	男	19.0 kg	MDS (JMML)	BU16/Flu/ L-PAM	Rel-BMT 三座不適合	Grade 2 (非重篤)	8	消失・回復	1051
		5.9 1.1 mg/kg					14		

※：発現日、転帰確認日は「移植日＝day0」として算出した。

『 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

日米で使用される造血幹細胞移植の前処置に使用される抗がん剤を調査し、抗がん剤の PK/PD データを比較・検討した。その結果、ブスルファン、シクロホスファミド、メルファラン、フルダラビンが抽出され、その PK/PD データを精査した。特にブスルファンでは、その代謝酵素であるグルタチオン S-トランスフェラーゼ A1 の遺伝多型を考慮した投与設計が必要であることが判明した。また、フルダラビンでは投与日により AUC に大きなバラツキが認められ、フルダラビンの 5 日間投与の妥当性と問題点を解明することが的確な投与設計を構築するうえで重要であると考えられた。

A. 研究目的

造血幹細胞移植前処置に使用される抗がん剤について、国内外の PK/PD データを精査し、問題点の抽出と適切な抗がん剤の使用方法を探索する。平成 21 年度は、前年度のブスルファンに関する調査に引き続き、他の抗がん剤についても精査する。

B. 研究方法

まず、日本と米国で使用されている造血幹細胞移植の前処置に使用される抗がん剤を抽出し、次に抽出された抗がん剤の PK/PD データについて、文献情報などにより比較、検討する。

1. 移植前処置用抗がん剤の抽出

「Minds 医薬情報サービス」、「東邦大学医学メディアセンター 診療ガイドライン」を使用し、検索キーワードを「造血幹細胞移植」、「骨髄移植」とし、日本のガイドライン中の移植前処置用抗がん剤を抽出する。

また、「NGC (National Guideline Clearinghouse)」を使用し、米国のガイドライン中の移植前処置用抗がん剤を抽出する。

移植前処置用抗がん剤の適応症の有無について、日米の医薬品添付文書、書籍、文献を検索する。

2. 移植前処置用抗がん剤の PK/PD プロファイルの比較

抽出された移植前処置用抗がん剤の PK/PD プロファイルについて、「日米の医薬品添付文書」、「医薬品インタビューフォーム」、「Up To Date」、「DRUGDEX」を利用し、「一般名」、「規格」、

「造血幹細胞移植前処置に使用される用法・用量」、「高齢者における情報」、「妊婦・産婦・授乳婦等における情報」、「小児における情報(用法・用量や PK データ)」、「腎機能が低下している患者での情報」、「肝機能が低下している患者での情報」、「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」、「尿中排泄率」、「代謝」、「有効血中濃度域」を比較する。

<倫理面への配慮>

特になし

C. 研究結果

1. 抽出された移植前処置用抗がん剤

検索キーワードを調べるために、「Pub Med」を使用し、「hematopoietic stem cell transplantation」、類似語「Bone Marrow Transplantation」、「Peripheral Blood Stem Cell Transplantation」、「Cord Blood Stem Cell Transplantation」、「Stem Cell Transplantation」、「Hematopoietic Stem Cell Mobilization」、「Bone Marrow Purging」の 7 語に「hsct」を加え、検索した(検索日時 2009.06.04)。その結果を表 1 に示す。

また、移植前処置用抗がん剤の適応症の検索結果を表 2 に示す。検索キーワードを「造血幹細胞移植」とした時の検索数は 21 件であり、抗がん剤として造血幹細胞移植前処置に適応があるのは「アルケラン静注用 50mg (メルファラン)」、「注射用エンドキ

サン 100mg/500mg (シクロホスファミド)、「ブスルフェックス点滴静注用 60mg(アンプル)/(バイアル) (ブスルファン)」、「フルダラ静注用 50mg (フルダラビン)」の4剤であった。キーワードを「骨髄移植」として検索した時の検索数は85件であったが、上記以外の抗がん剤はいずれも前処置に適応がなかった。

一方、米国の添付文書の検索では、検索語として「hematopoietic stem cell transplantation」を用いたところ、検出数7件検出された。「Bone Marrow Transplantation」では43件、「Peripheral Blood Stem Cell Transplantation」では9件、「Cord Blood Stem Cell Transplantation」では1件、「Stem Cell Transplantation」では14件、「Hematopoietic Stem Cell Mobilization」では1件、「Bone Marrow Purging」では1件、「hsct」では5件であった。「Rx-list」、「DRUGDEX」双方ともに造血幹細胞移植前処置としての記載のあった抗がん剤は「Busulfex」のみであった。

日本で移植前処置用抗がん剤としての適応症のある抗がん剤は、「ブスルファン(注射剤)」、「シクロホスファミド」、「メルファラン」、「フルダラビン」の4剤あった。米国で承認のある抗がん剤は、「ブスルファン(注射剤)」のみであった。適応外使用されている抗がん剤は、「イホスファミド」、「エトポシド」、「カルボプラチン」、「カルムスチン」、「クラドリピン」、「シタラビン」、「チオテパ」、「ニムスチン」、「ブスルファン(経口剤)」、「ラニムスチン」の9剤が抽出できたが、データ不足等の理由により「カルムスチン」、「ニムスチン」、「ラニムスチン」は、PK/PD プロファイルの比較不適切と考えられた。また、日本では「カルムスチン」が、米国では「ラニムスチン」と「ニムスチン」が販売されておらず、2009年9月には「チオテパ」が日本で販売中止となった。

本研究では、2009年1月から7月に公表された論文から、日米両国で使用されていることが確認できた「ブスルファン(注射剤)」、「シクロホスファミド」、「メルファラン」、「フルダラビン」の4抗がん剤について、そのPK/PD データを比較した。

2. 移植前処置用抗がん剤の PK/PD プロファイルの比較

1) ブスルファン

日米の情報を比較すると、小児の用法・用量は多少

相違するものの、成人の用法・用量は同様であった。また、分布容積やクリアランスなどに差は認められなかった。しかし、クリアランスの患者間変動が大きかった。高齢者、妊婦・授乳婦、腎機能や肝機能の低下した患者での投与量調節に関しては、日米共に適切な情報は得られなかった(表3)。

2) シクロホスファミド

日本の医薬品添付文書、医薬品インタビューフォーム中には、Cmax、TmaxなどのPK データや造血幹細胞移植前処置に使用する用法・用量に関する情報は病態別に記載されていた。しかし、高齢者、小児、腎機能や肝機能が低下した患者での投与量調節に関する情報はわずかであった。一方、米国で造血幹細胞移植に使用される用法・用量に関する情報はなかったが、小児のPK/PD データや腎機能が低下した患児での投与量調節に関する情報が得られた(表4)。

3) メルファラン

日本の医薬品添付文書、医薬品インタビューフォームでは、腎機能や肝機能の低下した患者での投与量や分布容積に関する情報以外は記載されていた。一方、米国での用法・用量に関する情報は得られなかったものの、小児のPK/PD データや腎機能低下患者での投与量調節に関する情報は収集できた。特に蛋白結合率やクリアランス、尿中排泄率は多少米国の数値が大きかった。また、半減期に関する日本の情報では二相性に消失すると記載されていた(表5)。

4) フルダラビン

日本においてフルダラビンを造血幹細胞移植前処置に使用する用法・用量でのPK/PD データは、Cmax、クリアランス、半減期の記載しかなく、6例のみの症例であった。一方、米国では日本に記載のない小児のPK/PD に関して記載されていた(表6)。

D. 考察

移植前処置用抗がん剤としてブスルファンとフルダラビンについて考察する。

ブスルファンの有効 AUC 値は、900~1500 $\mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ とその範囲が狭く、患者間変動も大きかった。ブスルファンはグルタチオン S-トランスフェラーゼ A1 により代謝されが、近年、グルタチオン S-トランスフェラーゼ A1 に遺伝子多型があるこ

とが報告されている。グルタチオンS-トランスフェラーゼA1にはA/A型と、A/B型、B/B型の3つの遺伝子多型が存在する。現在、ブスルファンとグルタチオンS-トランスフェラーゼの遺伝子多型についての、投与量に反映するまでの研究、報告はないが、A/A型とA/B型を比較すると、A/A型では平均血中濃度が約2倍も高値になるという報告がある。今後、患者ごとに遺伝子多型を検査し、投与量を調節する必要があると考えられる。また、患者の遺伝子多型により血中濃度が大きく変化する危険性について、医薬品添付文書への掲載が望まれる。

フルダラビンはブスルファンと相違し血中で速やかに代謝される。日米でPKパラメーターが大きく変動していることが認められた。特にクリアランスは情報源ごとにバラつきが認められた。また、投与1日目と5日目ではAUCが約2倍も大きな値になることが判明した。このことは投与日により体内動態に変化があり、その原因を究明し、フルダラビンの5日間投与の妥当性と問題点を解明することが的確な投与設計を構築するうえで重要であると考えられる。

E. 結論

本研究では、日米で使用される造血幹細胞移植の前処置に使用される抗がん剤を抽出し、抗がん剤ごとにPK/PDデータを比較・検討した。その結果、ブスルファン、シクロホスファミド、メルファラン、フルダラビンを抽出され、そのPK/PDデータを精査した。特にブスルファンでは、その代謝酵素であるグルタチオンS-トランスフェラーゼA1の遺伝子多型を考慮した投与設計が必要であることが認められた。また、フルダラビンでは投与日によりAUCに大きなバラつきが認められ、フルダラビンの5日間投与の妥当性と問題点を解明することが的確な投与設計を構築するうえで重要であると考えられた。

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

表1 移植前処置用抗がん剤の抽出

検索方法	検索キーワード	検索数(件)
Minds	造血幹細胞移植	7
	骨髄移植	15
東邦大学医学メディアセンター 診療ガイドライン	造血幹細胞移植	3
	骨髄移植	5
NGC	hematopoietic stem cell transplantation	22
	Bone Marrow Transplantation	52
	Peripheral Blood Stem Cell Transplantation	18
	Cord Blood Stem Cell Transplantation	9
	Stem Cell Transplantation	47
	Hematopoietic Stem Cell Mobilization	3
	Bone Marrow Purging	1
	hsct	12

表2 移植前処置用抗がん剤の適応症

検索方法	検索キーワード	検索数(件)
一般用医薬品添付文書情報 (PMDA)	造血幹細胞移植	21
	骨髄移植	85
Rx-list	hematopoietic stem cell transplantation	7
	Bone Marrow Transplantation	43
	Peripheral Blood Stem Cell Transplantation	9
	Cord Blood Stem Cell Transplantation	1
	Stem Cell Transplantation	14
	Hematopoietic Stem Cell Mobilization	1
	Bone Marrow Purging	1
	hsct	5

表3 ブスルファンの PK/PD プロファイル(1)

	添付文書(日本)	インタビューフォーム	添付文書(米国)	Up To Date	DRAGDEX
薬剤	商品名 ブスルフェックス点滴静注用60mg	ブスルフェックス点滴静注用60mg	Busulfex	Busulfex	Busulfex
	規格 60mg (10mL)	60mg (10mL)	60mg (10mL)	60mg (10mL)	記載なし
用法・用量	1回0.8mg/kg 1日4回 4日間投与 年齢、患者の状態により適宜減	1回0.8mg/kg 1日4回 4日間投与 年齢、患者の状態により適宜減	1回0.8mg/kg 1日4回 4日間投与 (総投与量16回)	1回0.8mg/kg 1日4回 4日間投与 (総投与量16回)	1回0.8mg/kg 1日4回 4日間投与 (総投与量16回)
年齢・特性別	高齢者	有効性・安全性は確立していない 投与しないこと	記載なし	成人の最も低い用量から始める	慎重に投与量を調節すること
	妊婦	投与しないこと	女性には妊娠を避けるようにアドバイスする	D (FDA) 女性には妊娠を避けるようにアドバイスする	D (FDA) D (AUS)
	授乳婦	授乳を中止させること	授乳を中止させること	ブスルファンが乳汁に排泄されるかは、定かでない	授乳を進めるべきでない (乳汁への移行性未知)
小児	「用法・用量」 実体重 本剤投与量(mg/kg) 9kg未満 1.0 9kg以上16kg未満 1.2 16kg以上23kg以下 1.1 23kg超34kg以下 0.95 34kg超 0.8 6時間毎に1日4回4日間投与 海外臨床試験において、小児に特徴的な副作用は見られなかった	「用法・用量」 実体重 本剤投与量(mg/kg) 9kg未満 1.0 9kg以上16kg未満 1.2 16kg以上23kg以下 1.1 23kg超34kg以下 0.95 34kg超 0.8 6時間毎に1日4回4日間投与 海外臨床試験において、小児に特徴的な副作用は見られなかった 体重別T _{1/2} , AUC, CL/ABW	「用法・用量」 実体重 本剤投与量(mg/kg) 12kg未満 1.1 12kg以上 0.8 AUC=900 ~ 1350 μM·min	「用法・用量」 実体重 本剤投与量(mg/kg) 12kg未満 0.8 12kg以上 1.1 6時間毎に1日4回4日間投与 (総投与量16回) 「小児PK/PDデータ」 Vd=0.64 L/kg T _{1/2} =2.5 hours Cr=3.37 mL/minute/kg	「用法・用量」 実体重 本剤投与量(mg/kg) 12kg未満 0.8 12kg以上 1.1 6時間毎に1日4回4日間投与 (総投与量16回)
腎疾患	腎機能障害が増悪するおそれあり	腎機能障害が増悪するおそれあり	ブスルフェックスは肝障害の患者で、十分に研究されていない。	若干の臨床医が、服用量の調整は必要ないと報告している。	服用量の調整は必要とされていない
肝疾患	肝機能障害が増悪するおそれあり	肝機能障害が増悪するおそれあり	肝不全の患者への使用経験がない	服用量の調整が必要であるかもしれない。	副作用に関するもののみ記載あり

表3 ブスルファンの PK/PD プロファイル(2)

PK/PDデータ	C _{max} (ng/mL)	「投与1回目」 994±123 「投与9回目」 1311±192 (1回0.8mg/kg 6時間毎1日4回、4日間静脈内2時間持続投与)	「投与1回目」 994±123 「投与9回目」 1311±192 (1回0.8mg/kg 6時間毎1日4回、4日間静脈内2時間持続投与)	約1222 (0.8mg/kg 6時間毎4日間投与)	記載なし	記載なし
	T _{max}	記載なし	静脈内持続投与(2時間)終了直前	記載なし	5分以内	記載なし
	蛋白結合率 (%)	記載なし	7.4±4.9(急性骨髄性白血病患者) 3.3±3.1(健康成人)	32.4 ± 2.2	32(血漿タンパク質結合率) 47(赤血球結合率)	2.7~14
	分布容積 (L/kg)	記載なし	約0.6	0.64 (患者間変動11%)	~ 1	0.56 to 0.6
	クリアランス (mL/min/kg)	2.66 (投与1回目)及び 2.46 (投与9回目) (1回0.8mg/kg 6時間毎1日4回、4日間静脈内2時間持続投与)	2.66 (投与1回目)及び 2.46 (投与9回目) (1回0.8mg/kg 6時間毎1日4回、4日間静脈内2時間持続投与)	2.52 (0.8mg/kg 6時間毎4日間投与)	2.52 (1.49~4.31)	2.49 to 5.4 mL/kg/hr (腎クリアランス)
	半減期 (hr)	2.66 (投与1回目)及び 2.86 (投与9回目) (1回0.8mg/kg 6時間毎1日4回、4日間静脈内3時間持続投与)	2.66 (投与1回目)及び 2.86 (投与9回目) (1回0.8mg/kg 6時間毎1日4回、4日間静脈内3時間持続投与)	記載なし	3.4 (初回投与後) 2.3 (最終回投与後)	2.5 (2.3~3.4)
	尿中排泄率 (%)	記載なし	約45(35S-ブスルファン) 約30(1, 4-14C-ブスルファン) 静脈内投与	30 (~48時間) (14C-ブスルファン)	10~50 (~24時間) (未変化体2%以下)	30 (~48時間) (14C-ブスルファン)
	代謝	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)によるグルタチオン抱合を第一段階とする代謝により不活化	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)によるグルタチオン抱合を第一段階とする代謝により不活化	glutathione S-transferase (GST)により代謝される	glutathioneにより代謝される	glutathione-S-transferaseにより代謝される
	有効血中濃度	記載なし	900~1500 μmol·min/L	記載なし	記載なし	記載なし
	その他に、薬剤を投与する上で、用法・用量に注意しなければいけないこと	肥満患者では標準体重から換算した投与量を考慮する	肥満患者では標準体重から換算した投与量を考慮する 本剤は遺伝毒性が報告されてい	肥満患者では標準体重から換算した投与量を考慮する	肥満患者では標準体重から換算した投与量を考慮する	肥満患者では標準体重から換算した投与量を考慮する。計算方法等に関する記載あり

表4 シクロホスファミドのPK/PD プロファイル(1)

	添付文書(日本)	インタビューフォーム	添付文書(米国)	Up To Date	DRAGDEX
商品名	注射用エンドキサン100mg/500mg	注射用エンドキサン100mg/500mg	CYTOXAN	Cytosan	Cytosan
規格	100mg/500mg (1瓶中無水物として)	100mg/500mg (1瓶中無水物として)	注射剤の規格は記載されていない 記載なし	500 mg, 1 g, 2 g	1 GM, 2 GM, 500 MG
薬剤について	(無水物換算) 「急性白血病・慢性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群」 1日1回60 mg/kg、連日2日間、2～3時間かけて点滴静注。 「重症再生不良性貧血」 1日1回50mg/kg、連日4日間、2～3時間かけて点滴静注。 「悪性リンパ腫」 1日1回50mg/kg、連日4日間、2～3時間かけて点滴静注。 「遺伝性疾患」 1日1回50mg/kg、連日4日間、2～3時間かけて点滴静注。又は1日1回60mg/kg、連日2日間、2～3時間かけて点滴静注。 (Fanconi貧血40mg/kg、5～10mg/kgを4日間超えないこと)	(無水物換算) 「急性白血病・慢性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群」 1日1回60 mg/kg、連日2日間、2～3時間かけて点滴静注。 「重症再生不良性貧血」 1日1回50mg/kg、連日4日間、2～3時間かけて点滴静注。 「悪性リンパ腫」 1日1回50mg/kg、連日4日間、2～3時間かけて点滴静注。 「遺伝性疾患」 1日1回50mg/kg、連日4日間、2～3時間かけて点滴静注。又は1日1回60mg/kg、連日2日間、2～3時間かけて点滴静注。 (Fanconi貧血40mg/kg、5～10mg/kgを4日間超えないこと)		60 mg/kg 2日間投与 (総投与量120 mg/kg) 50 mg/kg 4日間投与 (総投与量200 mg/kg) 1.8 g/m ² /day for 4 days (total dose: 7.2 g/m ²)	記載なし

表4 シクロホスファミドのPK/PD プロファイル(2)

	高齢者	妊婦	授乳婦	小児	腎疾患	肝疾患
用法並びに投与間隔に留意	投与しないことが望ましい	投与しないことが望ましい (産前産後経過観察)	授乳を中止させること (乳汁中に分泌)	安全性は確立していない	腎障害が増悪するおそれがある	肝障害が増悪するおそれがある AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等
慎重に投与量を選択する		D (Pregnancy Category)	授乳を中止すること (乳汁への移行性あり)	成人の安全プロファイルに類似している。	体内動態パラメーターは変化するかもしれないが、服用量修正を必要としている一貫したデータがない。	肝臓で代謝されるということのみ記載あり
個々のプロトコルを参照する		D (PREGNANCY RISK FACTOR)	授乳を中止すること (乳汁への移行性あり)	「小児PK/PDデータ」 T _{1/2} =4 hours 蛋白結合率=20% (代謝物 60%) 未変化体(<20%)代謝物質(85~90%)腎排泄	「用法・用量」 Clcr <10 mL/min 標準量の75%に減らす	「用法・用量」 Serum bilirubin 3.1-5 mg/dL or ALT/AST >3 times ULN 標準量の75%に減らす Serum bilirubin >5 mg/mL 投与を避ける
投与方法に関する記載なし		D (FDA) D (AUS)	UNKNOWN	Normal Dosage Dosage in Renal Failure Dosage in Hepatic Insufficiency Dosage Adjustment During Dialysis に関して、細かい記載あり	体内動態パラメーターは変化するかもしれないが、服用量修正を必要としている一貫したデータがない。	調査されていない
年齢・特性別データ						
C _{max}	(20 mg/kg投与時) 1.31±0.73 (μg/mL)	(20 mg/kg投与時) 1.31±0.73 (μg/mL)				
T _{max}	(マウスによるデータ) 腹腔内投与又は皮下投与 血液、肝 投与後1時間 腸 投与後4時間	(2, 8, 32 mg/kg投与時) 投与後2～3時間				
蛋白結合率 (%)	12~24	12~24	低い	10~60	24	
分布容積 (L/kg)	0.763±0.161	0.763±0.161	記載なし	0.48~0.71	0.34~1.2	
クリアランス (mL/min)	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	(2.4~3.2 L/h/m ² 投与時) 93~178	
半減期 (hr)	半減期 Day1 Day2 P値 7.1 5.5 p<0.0005 4.7±1.3 2.8±0.4 p<0.02 8.7±4.6 3.6±0.9 p=0.00000 6.77±1.27 4.51±0.99 p=0.00001	半減期 Day1 Day2 P値 7.1 5.5 p<0.0005 4.7±1.3 2.8±0.4 p<0.02 8.7±4.6 3.6±0.9 p=0.00000 6.77±1.27 4.51±0.99 p=0.00002	3~12	3~12	3~12	
尿中排泄率 (%)	約62%が2日以内に 約68%が4日以内に排泄 (14C-標識シクロホスファミド) 活性代謝物は12時間で約1% 未変化体は24時間で約10%排泄 主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝 活性化される。 また、CYP2C8, 2C9, 3A4, 2A6も 代謝に関与していることが報告 されている。	約62%が2日以内に 約68%が4日以内に排泄 (14C-標識シクロホスファミド) 活性代謝物は12時間で約1% 未変化体は24時間で約11%排泄 主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝 活性化される。 また、CYP2C8, 2C9, 3A4, 2A7も 代謝に関与していることが報告 されている。	5~25	30以下(未変化体) 85~90(代謝物)	5~25(未変化体)	
代謝			肝臓で代謝される それ以外の詳しい代謝経路等に 関する記載なし	基質: CYP2A6 (minor), 2B6 (major), 2C9 (minor), 2C19 (minor), 3A4 (major); 阻害: CYP3A4 (weak); 誘導: CYP2B6 (weak), 2C8 (weak), 2C9 (weak)	シクロホスファミドは肝臓によって 代謝されて活性体になるプロド ラックである。活性化には特に、 CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4が関 与し、不活化は CYP3A4により、 促進される。	
有効血中濃度	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
その他に、薬剤を投与する上で、用法・用量に注意しなければならないこと	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし

表5 メルファランの PK/PD プロファイル(1)

	添付文書(日本)	インタビュフォーム	添付文書(米国)	Up To Date	DRAGDEX
薬剤について	商品名	アルケラン静注用50mg	ALKERAN	Alkeran	Alkeran
	規格	50mg (1バイアル中)	50mg (1バイアル中)	50mg	50mg
造血幹細胞移植前処置における用法・用量	「白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫」 1日1回60mg/m ² 、3日間投与。 (3日間総量180mg/m ²) 「多発性骨髄腫」 1日1回100mg/m ² を2日間投与 (2日間総量200mg/m ²)も可。 本剤投与終了後24時間たってから移植する。	「白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫」 1日1回60mg/m ² 、3日間投与。 (3日間総量180mg/m ²) 「多発性骨髄腫」 1日1回100mg/m ² を2日間投与 (2日間総量200mg/m ²)も可。 本剤投与終了後24時間たってから移植する。	記載なし	1回140-240 mg/m ² 、2~5回、20~60分かけて投与	記載なし

表5 メルファランの PK/PD プロファイル(2)

	高齢者	妊婦	授乳婦	小児	腎疾患	肝疾患
年齢・特性別データ	慎重に投与する	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 (動物試験で催奇形性の報告あり)	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 (動物試験で催奇形性の報告あり)	慎重に投与を調節すること D (Pregnancy Category)	成人の投与量を参照する D (PREGNANCY RISK FACTOR)	慎重に投与量を調節する D (FDA) D (AUS)
	授乳を中止させること	授乳を中止させること	授乳を中止させること	授乳させるべきでない (乳汁に排泄率は未知)	授乳は避けるべきである (乳汁中の移行率は未知)	管理されるべき
	(用法・用量) 「白血病、小児固形腫瘍」 1日1回70mg/m ² 、3日間投与(3日間総量210mg/m ²) 投与終了後24時間たってから移植する。	(用法・用量) 「白血病、小児固形腫瘍」 1日1回70mg/m ² 、3日間投与(3日間総量210mg/m ²) 投与終了後24時間たってから移植する。	(用法・用量) 「白血病、小児固形腫瘍」 1日1回70mg/m ² 、3日間投与(3日間総量210mg/m ²) 投与終了後24時間たってから移植する。	小児患者への安全性と有効性は確立されていない。	「用法・用量」 140~220 mg/m ² 単回投与 or 50 mg/m ² /day 4日間投与 or 70 mg/m ² /day 3日間投与 Vd=0.5 L/kg 蛋白結合率=60~90% T _{1/2} =75~120分 尿中排泄率(経口)=10~15%	小児患者への安全性と有効性は確立されていない
	本剤のクリアランスが低下し、副作用が増強するおそれがある	腎機能の関連性は必ずしも明確ではないが、投与量の調節が必要と考えられる。	腎機能の関連性は必ずしも明確ではないが、投与量の調節が必要と考えられる。	副作用の危険性のみ記載あり	(用法・用量) 「FAD」 BUN >30 mg/dL 標準量の50%に減量する 「Aronoff, 2007」 Cl _{cr} 10-50 mL/minute 標準量の75%に減量する Cl _{cr} <10 mL/minute 標準量の50%に減量する 「Kintzel, 1995」 Cl _{cr} 46-60 mL/minute 標準量の85%に減量する Cl _{cr} 31-45 mL/minute 標準量の75%に減量する Cl _{cr} <30 mL/minute 標準量の70%に減量する	腎障害の患者に減少された投与量で使用するの慎重にする
	肝機能障害が増悪するおそれがある	肝機能障害が増悪するおそれがある	肝機能障害が増悪するおそれがある	副作用の危険性に関することのみ記載あり	投与量の調節が必要であるとされていない	投与量の調節は必要ない

	投与量 (mg/m ²)	投与量 (mg/m ²)	記載なし	記載なし	記載なし
C _{max}	140の時 13.5±5.4 (μg/mL) 200の時 21.1±14.7 (μg/mL)	140の時 13.5±5.4 (μg/mL) 200の時 21.1±14.7 (μg/mL)	記載なし	記載なし	記載なし
T _{max}	記載なし	記載なし	記載なし	~1-2 hours	記載なし
蛋白結合率 (%)	55 ~ 76 (濃度範囲0.1 μM ~ 9.0 μM) アルブミン、α ₁ -酸性糖蛋白と結合。 γ-グロブリンとの結合なし。	55 ~ 76 (濃度範囲0.1 μM ~ 9.0 μM) アルブミン、α ₁ -酸性糖蛋白と結合。 γ-グロブリンとの結合なし。	60 ~ 90 20 (α ₁ -acid glycoprotein)	60 ~ 90	60 ~ 90
分布容積 (L/kg)	記載なし	記載なし	0.5	0.5~0.6	0.5
クリアランス	(220 mg/m ² 投与時) 137~295 mL/min/m ² (平均205±66 mL/min/m ²)	(220 mg/m ² 投与時) 137~295 mL/min/m ² (平均205±66 mL/min/m ²)	7~9 mL/min/kg (250~325 mL/min/m ²)	記載なし	(After 0.5 mg/kg every 6 weeks) 7 to 9 mL/min/kg (250 to 325 mL/min/m ²)
半減期 (分)	(140~220 mg/m ² 投与時) 6.5~16、41~83の二相性に速やかに消失した	(140~220 mg/m ² 投与時) 6.5~16、41~83の二相性に速やかに消失した	10, 75	90	75
尿中排泄率 (%)	(220 mg/m ² 投与時) 3.8~41.8(平均21.3±17.1) (未変化体排泄率)	(220 mg/m ² 投与時) 3.8~41.8(平均21.3±17.1) (未変化体排泄率)	35~65	経口投与時の情報のみ記載あり 10~30(未変化体) (糞中に20~50)	10
代謝	モノヒドロキシ体及びジヒドロキシ体に加水分解される。 代謝酵素の関与は認められていない。	モノヒドロキシ体及びジヒドロキシ体に加水分解される。 代謝酵素の関与は認められていない。	血漿で主としてモノヒドロメルファランとジヒドロキシメルファランに加水分解される	肝臓でモノヒドロメルファランとジヒドロキシメルファランに加水分解される	血漿で加水分解される
有効血中濃度	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
その他に、薬剤を投与する上で、用法・用量に注意しなければならないこと	肥満患者では投与量が過多にならないように、標準体重に基づいた体表面積から換算した投与量を考慮すること。	血液透析で除去されない。 肥満患者では投与量が過多にならないように、標準体重に基づいた体表面積から換算した投与量を考慮すること。	記載なし	記載なし	記載なし

表6 メルファランのPK/PDプロファイル

	添付文書(日本)	インタビューフォーム	添付文書(米国)	Up To Date	DRAGDEX	
薬剤に ついて	商品名	フルダラ静注用50mg	フルダラ静注用50mg	Fludara	Fludara	
	規格	50mg (1瓶中)	50mg (1瓶中)	50mg	記載なし	
年齢・ 特性別 データ	造血幹細胞移植前処 置における用法・用量	1日量30mg/m ² 6日間連日点滴静注	1日量30mg/m ² 6日間連日点滴静注	記載なし	120~150mg/m ² , 4~5日投与 記載なし	
	高齢者	本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分に検討し確認すること。投与開始後は患者の状態を慎重に観察すること。投与しないこと	本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分に検討し確認すること。投与開始後は患者の状態を慎重に観察すること。投与しないことが望ましい。	記載なし	成人の投与量を参照する	投与方法に関する記載なし
	妊婦	投与しないこと	投与しないことが望ましい。(胎児への移行性=投与量の0.02~0.03%)(胎児毒性及び催奇形性が報告あり)	D (Pregnancy Category) 女性には妊娠を避けるようにアドバイスする	D (PREGNANCY RISK FACTOR) D (FDA) D (AUS)	
	授乳婦	中止させること	乳汁に移行することが報告されている。(0.3~0.7倍)	授乳を中止させること	授乳は勧められない (乳汁中への移行率は不明)	乳汁中への移行率は不明
	小児	安全性は確立していない	安全性は確立していない。	FDAに提出された書類は、小児への有効性を示すには不十分であった。	「小児PK/PDデータ」 T _{1/2} =12.4~19 hours V _d =10.8±3.9 liters/m ² 蛋白結合率=19% to 29% 腎排泄=41% to 60% (用法・用量) 「Aronoff, 2007」 Clcr 30~50 mL/minute 標準量の80%に減量 Clcr <30 mL/minute 投与すべきでない 血液透析患者 標準量の25%に減量 連続換流式膜透析(CAPD) 投与すべきでない 持続的腎代替療法(CRRT) 標準量の80%に減量	投与方法に関する記載なし
	腎疾患	副作用が強くあらわれるおそれがある 血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスは腎機能の正常な患者に比して低下。正の相関関係が認められた。 「減量の目安」 CL (mL/分) 投与量 (mg/m ²) 70 18 50 14 30 12 30 mL/分未満の患者には禁忌	副作用が強くあらわれるおそれがある 血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスは腎機能の正常な患者に比して低下。正の相関関係が認められた。 「減量の目安」 CL (mL/分) 投与量 (mg/m ²) 70 18 50 14 30 12 30 mL/分未満の患者には禁忌	「用法・用量」 Clcr 30~70 mL/minute/1.73m ² 20%減量 Clcr 30 mL/minute/1.73m ² 以下 投与すべきでない	「用法・用量」 「FDA」 Clcr 30~70 mL/minute 標準量の80%に減量 Clcr <30 mL/minute 投与すべきでない 「Aronoff, 2007」 Clcr 10~50 mL/minute 標準量の75%に減量 Clcr <10 mL/minute 標準量の50%に減量 血液透析患者 連続換流式膜透析(CAPD) 標準量の50%に減量 持続的腎代替療法(CRRT) 標準量の75%に減量 「Kintzel, 1995」 Clcr 46~60 mL/minute 標準量の80%に減量 Clcr 31~45 mL/minute 標準量の75%に減量 Clcr <30 mL/minute 標準量の65%に減量	「用法・用量」 Clcr 30~70 mL/minute/1.73m ² 20%減量 Clcr 30 mL/minute/1.73m ² 以下 投与すべきでない
	肝疾患	症状を悪化させるおそれがある	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, 黄疸等の副作用が報告されている。	記載なし	記載なし	副作用に関するところのみ記載あり
PK/ PD データ	Cmax	記載なし	約3.12 (nmol/mL) 30 mg/m ² 1日1回6日間連日点滴静注	記載なし	記載なし	記載なし
	Tmax	(米国白血病患者に20~125mg/m ² 投与時の白血病細胞内活性代謝物2F-ara-ATP濃度) 投与3.5時間後	血漿中代謝濃度 投与直後 (米国白血病患者に20~125mg/m ² 投与時の白血病細胞内活性代謝物2F-ara-ATP濃度) 投与3.6時間後	記載なし	記載なし	記載なし
	蛋白結合率 (%)	19.3~29.4 濃度によらずほぼ一定	19.3~29.4 濃度によらずほぼ一定	19~29	19~29	(5日間 25 mg/m ² 投与時) 19~29
	分布容積 (L/m ²)	記載なし	(80~260 mg/m ² 投与時) 約7.49	記載なし	38~96 広い組織結合として	98
	クリアランス (L/m ² /h)	記載なし	78.9~13.1	6.97	記載なし	8.9
	半減期 (hr)	(15, 20, 25 mg/m ² 投与時) 0.6~0.8及び11~20の2相性で消失 (米国白血病患者に20~125mg/m ² 投与時) 14~15	8.59~1.67 (15, 20, 25 mg/m ² 投与時) 0.6~0.8及び11~20の2相性で消失 (米国白血病患者に20~125mg/m ² 投与時) 14~15	20 (2-fluoro-ara-A)	~20	10.3~20
	尿中排泄率 (%)	(15, 20, 25 mg/m ² 投与時) 29~42 (投与1日後まで) 29~64 (5日間連日投与)	(15, 20, 25 mg/m ² 投与時) 29~42 (投与1日後まで) 29~64 (5日間連日投与)	記載なし	60 (23%は2-fluoro-ara-Aとして) (~24時間)	40
	代謝	静脈内投与後血液中ですやかに2F-ara-Alに代謝され、2F-ara-Aとして主に尿中に排泄される。	P450の関与なし 腫瘍細胞内でdeoxycytidine kinaseによりリン酸化され、最終的に2F-ara-ATPとなり活性を示す	デオキシシチジンキナーゼによって速やかに2-fluoro-ara-A, phosphorylated intracellularlyへと分解される。この代謝物質がDNAポリメラーゼα, リボヌクレオチド還元酵素, およびDNAプライマーゼを阻害し, DNA合成を抑制	急速に2-fluoro-ara-Alにdephosphorylatedされて、デオキシシチジンキナーゼによって活性三リン酸塩誘導体にphosphorylatedされる。	肝臓でデオキシシチジンキナーゼによる脱リン酸化されて、2-フルオロβDアラビノフラノシルアデニン(ara-a)に代謝される。
	有効血中濃度	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
	その他に、薬剤を投与する上で、用法・用量に注意しなければいけないこと	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし

Ⅲ. 研究成果（論文発表）の刊行一覧

< 研究成果 (論文発表) の刊行一覧 >

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
Fuji S, Kim SW, <u>Mori S</u> , Furuta K, <u>Tanosaki R</u> , Heike Y, Takaue Y and Fukuda T.	Decreased insulin secretion in patients receiving tacrolimus as GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT.	Bone Marrow Transplant	45	405-406	2010
Fuji S, Kim SW, <u>Mori S</u> , Kamiya S, Yoshimura K, Yokoyama H, Kurosawa S, Saito B, Takahashi T, Kuwahara S, Heike Y, <u>Tanosaki R</u> , Takaue Y and Fukuda T.	Intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective matched-cohort study.	Bone Marrow Transplan	44	105-111	2009
Fuji S, Kim SW, Yoshimura K, Akiyama H, Okamoto S, Sao H, Takita J, Kobayashi N and <u>Mori S</u> .	Possible association between obesity and posttransplantation complications including infectious diseases and acute graft-versus-host disease.	Biol Blood Marrow Transplant	15	73-82	2009
Kanda Y, <u>Yamashita T</u> , Mori T, Ito T, Tajika K, <u>Mori S</u> , Sakura T, Hara M, Mitani K, Kurokawa M, Akashi K and Harada M.	A randomized controlled trial of plasma real-time PCR and antigenemia assay for monitoring CMV infection after unrelated BMT.	Bone Marrow Transplant	Dec 7	online publication	2009
Kurosawa S, Fukuda T, Tajima K, Saito B, Fuji S, Yokoyama H, Kim SW, <u>Mori S</u> , <u>Tanosaki R</u> , Heike Y and Takaue Y.	Outcome of 93 patients with relapse or progression following allogeneic hematopoietic cell transplantation.	Am J Hematol	84	815-820	2009
Kim SW, <u>Mori S</u> , <u>Tanosaki R</u> , Fukuda T, Kami M, Sakamaki H, <u>Yamashita T</u> , Kodera Y, Terakura S, Taniguchi S, Miyakoshi S, Usui N, Yano S, <u>Kawano Y</u> , 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	43	611-617	2009

著者名 (研究者にアウダ-ライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saito Y, Uchida N , Tanaka S, Suzuki N, Tomizawa-Murasawa M, Sone A, Najima Y, Takagi S, Aoki Y, Wake A, Taniguchi S, Shultz LD, Ishikawa F.	Induction of cell cycle entry eliminates human cancer stem cells.	Nat Biotechnol	28	275-280	2010
Yamamoto H, Uchida N , Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Kato D, Matsuhashi Y, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S.	Possible graft-versus-host disease involving the central nervous system soon after cord blood transplantation.	Am J Hematol	84	764-766	2009
Takagi S, Masuoka K, Uchida N , Ishiwata K, Araoka H, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Kusumi E, Ota Y, Seo S, Matsumura T, Matsuno N, Wake A, Miyakoshi S, Makino S, Ohashi K, Yoneyama A, Taniguchi S.	High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults.	Br J Haematol	147	543-553	2009
Matsuno N, Wake A, Uchida N , Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Seo S, Masuoka K, Miyakoshi S, Matsuno S, Yoneyama A, Kanda Y, Taniguchi S.	Impact of HLA disparity in the graft-versus-host direction on engraftment in adult patients receiving reduced-intensity cord blood transplantation.	Blood	114	1689-1695	2009
Yamashita T, Sugimori C, Ishiyama K, Yamazaki H, Okumura H, Kondo Y, Takami A, Nakao S .	Cord blood transplantation using minimum conditioning regimens for patients with hematologic malignancies complicated by severe infections.	Int J Hematol	89	238-242	2009
Takamatsu H, Espinoza JL, Lu X, Qi Z, Okawa K, Nakao S .	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
Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Kanda Y, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S .	NKG2D gene polymorphism has a significant impact on transplant outcomes after HLA-fully-matched unrelated bone marrow transplantation for standard risk hematologic malignancies.	Haematologica	94	1427-1434	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
Kohno K, <u>Nagafuji K</u> , Tsukamoto H, Horiuchi T, Takase K, Aoki K, Henzan H, Kamezaki K, Takenaka K, Miyamoto T, Teshima T, Harada M, Akashi K.	Infectious complications in patients receiving autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases.	Transpl Infect Dis	11	318-323	2009
Matsuo Y, Kamezaki K, Takeishi S, Takenaka K, Eto T, Nonami A, Miyamoto T, Iwasaki H, Harada N, <u>Nagafuji K</u> , Teshima T, Akashi K.	Encephalomyelitis mimicking multiple sclerosis associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation.	Intern Med	48	1453-1456	2009
Mori Y, Aoki T, Takenaka K, Yamauchi T, Yamamoto A, Kamezaki K, Iwasaki H, Harada N, Miyamoto T, <u>Nagafuji K</u> , Teshima T, Akashi K.	Successful treatment of refractory advanced nasal NK/T cell lymphoma with unrelated cord blood stem cell transplantation incorporating focal irradiation.	Int J Hematol	91	107-111	2009
Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, Yoshimoto G, Kikushige Y, Okeda A, Uike N, Niuro H, Takenaka K, <u>Nagafuji K</u> , Miyamoto T, Harada M, Takatsu K, Akashi K.	Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor.	Journal of Experimental Medicine	206	183-193	2009
Nagasaki Y, Miyamoto T, Henzan H, <u>Nagafuji K</u> , Harada M, Akashi K.	Longstanding remission of adult onset Still's disease under imatinib therapy in a patient with chronic myelogenous leukemia.	J Rheumatol	36	1349-1351	2009
Numata A, Miyamoto T, Ohno Y, Kamimura T, Kamezaki K, Tanimoto T, Takase K, Henzan H, Kato K, Takenaka K, Fukuda T, Harada N, <u>Nagafuji K</u> , Teshima T, Akashi K, Harada M, Eto T.	Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma: retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group.	Bone Marrow Transplant	45	311-316	2009
Shima T, Yoshimoto G, Miyamoto T, Yoshida S, Kamezaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, <u>Nagafuji K</u> , Teshima T, Shimono N, Akashi K.	Disseminated tuberculosis following second unrelated cord blood transplantation for acute myelogenous leukemia.	Transplant Infectious Disease	11	75-77	2009