

201020059A

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

H22-がん臨床-一般-018

<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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 慎一郎

国立がん研究センター中央病院

平成 23 年 (2011 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

H22-がん臨床-一般-018

<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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 慎一郎

国立がん研究センター中央病院

平成 23 年 (2011 年) 3 月

## 【 目 次 】

### I. 総括研究報告

- P 1～3 森 慎一郎 / 国立がん研究センター中央病院  
『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

- P 5～7 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のための臨床試験の  
計画と実施』
- P 9～11 中尾 眞二 / 金沢大学大学院  
『免疫抑制剤投与法の工夫による至適GVHD予防法の確立』
- P 13～17 山本 弘史 / 国立がん研究センター中央病院  
『造血幹細胞移植療法に重要な役割を果たす免疫抑制剤等薬剤の PK/PD 理論に基づいた  
投与量適正化に関する研究』
- P 19～20 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』
- P 21～23 河野 嘉文 / 鹿児島大学大学院  
『小児患者における抗がん剤の薬物動態試験の計画と実施』
- P 25～27 山口 博樹 / 日本医科大学医学部  
『ファーマコジェネティクスに基づく薬物療法の開発』
- P 29～31 矢野 真吾 / 東京慈恵会医科大学  
『新規免疫抑制剤の造血幹細胞移植への最適化に関する研究』
- P 33～35 松本 加奈 / 同志社女子大学薬学部  
『薬物血中濃度測定系の開発と薬物体内動態解析の実施』

III. P 37～40 研究成果 (論文発表) の刊行一覧

IV. P 41～43 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 国立がん研究センター中央病院／造血幹細胞移植科 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格段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臨床薬理的試験を実施し、本年度においては以下の研究成果を得た。

#### 1. 免疫抑制剤の使用法の最適化に関する検討

同種造血幹細胞移植時に広く用いられている免疫抑制剤である、シクロスポリンとタクロリムスについて、持続静注時から経口投与に切り替える際の最適な投与量を検討した。静注から経口に切り替える際の投与量については、薬剤添付文書にも記載がなく、現場の経験に基づいて様々な対応が行われているのが現状である。臨床薬力学・薬理動態試験の結果、タクロリムスについては静注投与量の4-6倍、シクロスポリンでは2-3倍が適切であり、従来習慣的に用いられていた投与量では過小である事を明らかにした。また、至適量の推定に際して、持続静注時の薬剤クリアランスを参考にすることの有用性が示された。更に、タクロリムスの経口徐放製剤について臨床薬理試験を実施し、少数例の検討にてその有用性があきらかとなったため、この結果に基づいて多数例での臨床試験を計画することとなった。

#### 2. 移植前処置薬としての静注 Busulfan の有効性と安全性に関する検討

2006年9月より使用可能となった静注 Busulfan 製剤について、薬物血中濃度測定系を確立し、至適投与量が十分に分かっていない高齢者例を対象に、その体内動態を検討した。その結果、55歳以上70歳未満の高齢者における体内動態は、若年者とほぼ同等であり、個体間変動も少ない事が明らかとなった。一方、小児例における体内動態の検討においては、個体差が大きく、テスト量の薬物動態モニタリングに基づくその後の投与量設計という方法を採用しても、その体内動態を正確に予測する事は限界があることが示された。そこで、Busulfan の主要な代謝酵素遺伝子多形を検出する系を確立し、抗がん剤治療歴などの患者背景、ならびに遺伝子多形に基づく個別化の有用性を探る臨床試験を実施する事となった。

#### 3. 合併症治療薬の検討

移植後合併症として頻度の高い、サイトメガロウイルスやヒトヘルペスウイルス6型感染症に対して有用である、フォスカルネットの予防投与の意義について検討した。フォスカルネットを移植後早期に18日間投与しても、その後のサイトメガロウイルス再活性化の抑制には有用でない可能性を示唆する結果が得られた。

## A. 研究目的

本研究班では、移植に用いられる幹細胞の種類（血縁者/非血縁者由来、骨髓、末梢血幹細胞、臍帯血など）によらず、同種造血幹細胞移植を実施する際に共通の基本的薬物療法である、前処置薬と免疫抑制剤の個別化、最適化をはかる事により、わが国における同種造血幹細胞移植の治療成績を飛躍的に向上させることを目的とした。免疫抑制剤については、シクロスポリン（CSP）とタクロリムス（Tac）について、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。また、最近使用可能となった Tac 経口徐放製剤の適正使用のための臨床試験を実施した。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（ivBu）製剤の適正使用を目指し、特に適正な投与量が未確立の高齢者、ならびに小児例に関して、前向きの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。これらの臨床試験結果により薬剤の適正使用の方法論が確立した段階においては、各薬剤の添付文書にその成果を反映することを目的とする。これによって研究成果が広く速やかに臨床現場に普及し、治療技術の均霑化に大きく寄与するものと思われる。

## B. 研究方法

- 1) 薬物濃度測定結果に基づいて、投与量が個別化された静注 Tac ならびに CSP 製剤を経口に切り替える際、その至適投与量を推定する薬物動態試験を実施した。また、経口 Tac 徐放製剤を静注から切り替えて使用する事の有用性と安全性を検討する臨床薬理第 I 相試験を実施した。
- 2) ivBu を用いて同種造血幹細胞移植を実施する高齢患者を対象にその薬物動態を前向きに検討し、若年者との違いや個体差について検討した。また、既に薬物体内動態が検討済みの小児例のデータを更に検討し、薬物動態の個人差を決める因子について検討した。
- 3) 造血幹細胞移植後の重篤な合併症である、ヒトヘルペスウイルス 6 型（HHV-6）感染症の予防目的にフォスカルネットを予防投与した患者を対象に、その後のサイトメガロウイルス（CMV）再活性

化について検討し、同薬剤の予防投与の有用性について総合的に検討した。

## <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権に十分配慮するとともに、個人情報 の 厳 格 な 管 理 を 行 っ た。

## C. 研究結果

1. 経口 Tac の造血幹細胞移植患者におけるバイオアベイラビリティは 20-25% であり、持続静注時と同じ AUC を得るためには、静注投与時の少なくとも 4 倍が必要であり、持続静注時のクリアランスが早い例では 5-6 倍が適切である事が示された。同様に経口 CSP については、少なくとも 2 倍投与が必要であり、クリアランスが早い例では 3-4 倍量が適切である事が示された。Tac 経口徐放製剤を持続静注から切り替える臨床試験においては、現時点で 8 例が登録、解析され、急激な血中濃度の上昇や低下等は見られず、安全に使用可能である事が判明し、その投与量は持続投与量の 4 倍以上が妥当である事が示された。

2. 55 - 70 歳の高齢者 13 例における ivBu 0.8mg/kg/ 回投与時の薬物動態は、Cmax, AUC などのパラメーターにおいて若年者とほぼ同様であり、反復投与による蓄積性も認められなかった。また、個体間で大きなばらつきはみられなかった。一方、小児例においては個体間の変動が極めて大きく、固定用量にて適切な血中レベルを得る事は困難である。テストドーズの投与とその血中濃度測定に基づいて投与量設定を行う事の有用性も限界があり、小児に本薬剤を適性に使用するためには、薬剤代謝酵素遺伝子多形の他、過去の治療歴などの様々な要因を検討する必要があると思われる。

3. HHV-6 感染症予防目的に、造血幹細胞移植後早期にフォスカルネットが予防投与された症例においても、その後の CMV 再活性化の頻度は、予防投与を行わなかった例と同等であり、本薬剤を予防投与した例においても、投与終了後は CMV 再活性化に対する通常のモニタリングが必要である事が判明した

## 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等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. 研究発表

##### 【論文発表】

1. Fuji S, Kim SW, Mori S, Furuta K, Tanosaki R, Heike Y, Takaue Y, Fukuda T. "Decreased insulin secretion in patients receiving tacrolimus as GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT." Bone Marrow Transplant 405:406-45, 2010
2. Yokoyama H, Mori S, Kobayashi Y, Kurosawa S, Saito B, Fuji S, Maruyama D, Azuma T, Kim SW, Watanabe T, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y, Fukuda T. "Hematopoietic stem cell transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute leukemia: a single-center analysis of 47 patients." Int J Hematol 92(2): 334-41, 2010
3. Nagafuji K, Matsuo K, Teshima T, Mori S, Sakamaki H, Hidaka M, Ogawa H, Kodera Y, Kanda Y, Maruta A, Mori T, Yoshiba F, Ichinohe T, Kasai M, Takatsuka Y, Kubo K, Sao H, Atsuta Y, Suzuki R, Yoshida T, Tsuchida M, Harada M. "Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors in patients with leukemia: a

propensity score-based comparison from the Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation registry."

Int J Hematol 91(5): 855-64, 2010

4. Morita-Hoshi Y, Mori S, Soeda A, Wakeda T, Ohsaki Y, Shiwa M, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S, Takaue Y, Heike Y. "Identification of molecular markers for pre-engraftment immune reactions after cord blood transplantation by SELDI-TOF MS." Bone Marrow Transplant 45(11): 1594-601, 2010
5. Kanda Y, Yamashita T, Mori T, Ito T, Tajika K, Mori S, Sakura T, Hara M, Mitani K, Kurokawa M, Akashi K, Harada M. "A randomized controlled trial of plasma real-time PCR and antigenemia assay for monitoring CMV infection after unrelated BMT." Bone Marrow Transplant 45(8): 1325-32, 2010.
6. Kakugawa Y, Kami M, Matsuda T, Saito Y, Kim SW, Fukuda T, Mori S, Shimoda T, Tanosaki R, Saito D. "Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus gastritis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." World J Gastroenterol 16 (23): 2907-12, 2010

##### 【学会発表】

1. 文靖子, 小井土啓一, 渡部大介, 宇田川涼子, 村越功治, 横手信昭, 金成元, 福田隆浩, 森慎一郎, 田野崎隆二, 高上洋一, 山本弘史. 『総 Bilirubin 上昇時におけるタクロリムスのクリアランス変動』 第32回日本造血細胞移植学会総会(浜松)2010
2. 渡部大介, 小井土啓一, 文靖子, 宇田川涼子, 横手信昭, 金成元, 福田隆浩, 森慎一郎, 田野崎隆二, 高上洋一, 山本弘史. 『造血幹細胞移植後の tacrolimus 持続静注クリアランスは経口投与量決定のための要因になるかもしれない。』 第32回日本造血細胞移植学会総会(浜松)2010

3. 宇田川涼子, 小井土啓一, 渡部大介, 文靖子,  
横手信昭, 金成元, 福田隆浩, 森慎一郎,  
田野崎隆二, 高上洋一, 山本弘史.  
『タクロリムスとアゾール系抗真菌剤の相互作用』  
第32回日本造血細胞移植学会総会 (浜松) 2010

H. 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

『 静注 busulfan 製剤 (Busulfex) を用いた移植前治療の最適化のための臨床試験の計画と実施 』

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実施した。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。17名の患者登録があり、うち評価可能であった10名で Pharmacokinetics について検討したところ、初回投与後の AUC と、13回目投与前とラフ値と投与後2時間のピーク値ともに、55歳以下の若年者とほぼ同等であり、高齢者でも薬物動態上安全に投与できる可能性が示めされた。

#### 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、血中濃度の患者間でのばらつきが少なく、毒性も軽減される可能性が示唆されている。従って、臓器障害を有する患者や予備能が低下している高齢患者に対しても使用できる可能性がある。

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。骨髄破壊的な ivBu 12.8mg/kg の投与が、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が、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。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 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、「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)」と銘うった多施設臨床研究である。本プロトコールが IRB で承認された施設で、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した。

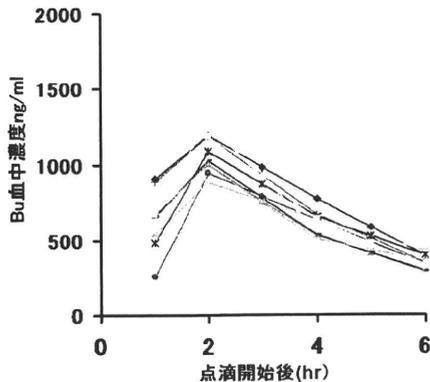
### <倫理面への配慮>

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は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

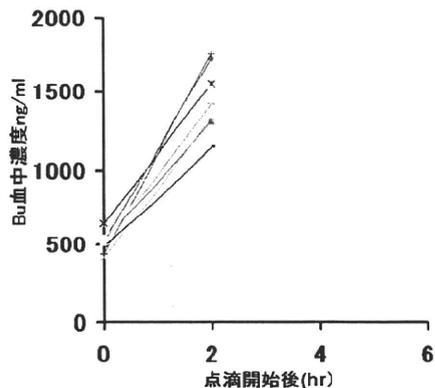
FB09 は 2009 年 9 月よりスタートし、2010 年 8 月で予定登録症例 36 名を越える 38 名の登録を持って終了となった。うち FB09-TDM は 13 施設で IRB を通過し、8 施設から合計 17 名の登録があった。うち 10 例が薬物動態解析の対象となった。

#### 投与 1 回目の PK



Cmax            1084 (890-1256) ng/ml  
AUC<sub>0-∞</sub>        1043 (820-1233) μmol · min/L  
t<sub>1/2</sub>            2.53 (2.12-3.83) hr

#### 投与 13 回目の PK



投与 1 回目後の AUC は 820-1233 μmol · min/L と、目標の 900-1500 μmol · min/L の範囲内に十分収まっていた。13 回目投与前のトラフ値・投与後 2 時間のピーク値も若年者のそれとほぼ同等であった。

### D. 考察

高齢者においても、ivBu は、若年者とほぼ同等の PK を示すことが明らかとなった。現在試験登録患者の経過観察中であり、実際の臨床上的毒性の程度が今後明らかとなる。本結果は、高齢者において骨髄破壊的用量である 12.8 mg/kg の ivBu 投与が極端に異なる薬物動態をとらず、現時点で高齢者において投与時に PK study を実施する必要性が必ずしもないことを示している。

### E. 結論

骨髄破壊的な量の 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、ivBu の薬物動態は若年者とほぼ同等であることが示され、貴重なデータといえる。今後の登録患者さんの臨床データから、その安全性を確認し、高齢者に対する至適移植前治療の開発において、基本形となる可能性がある。

### F. 健康危機情報

該当事項なし

## G. 研究発表

### 【論文発表】

- 1) Yamamoto H, Kato D, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S.

“Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia”

Blood. 2011 Jan 13. [Epub ahead of print]

- 2) Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Matsuno N, Wake A, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S.

“What is the upper age limit for performing allo-SCT? Cord blood transplantation for an 82-year-old patient with AML.”

Bone Marrow Transplant. 2010 Jun 28.

[Epub ahead of print]

- 3) Takagi S, Ota Y, Uchida N, Takahashi K, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Ohashi K, Taniguchi S.

“Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for myelofibrosis.”

Blood. 116:649-52, 2010.

### 【学会発表】

- 1) Uchida N, Hidaka M, Sakura T, Miyamoto T, Fujisaki T, Eto T, Maeda Y, Fukuno K, Matsumoto K, Morita K, Kishimoto J, Fukuda T, Teshima T, Taniguchi S.

“Prospective Multicenter Phase II Study of Myeloablative Conditioning Consisted of Intravenous Busulfan and Fludarabine +/- Total Body Irradiation for Older Patients (55

years and older): Results of the JSCT FB09 Study.”

American Society of Hematology, 52<sup>nd</sup> annual meeting (Orlando, Florida)

- 2) Tainosho S, Masuoka K, Nishida A, Nakano N, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Uchida N, Izutsu K, Wake A, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S.

“Outcome of Second Unrelated Cord Blood Transplant for Relapse After First

Allogeneic Transplant In Adult Patients with Progressive Acute Myeloid

Leukemia/Myelodysplastic Syndrome.”

American Society of Hematology, 52<sup>nd</sup> annual meeting (Orlando, Florida)

- 3) Asano-Mori Y, Shimazu H, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Yamamoto H, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S.

“Late Viral Infections After Cord Blood Transplantation: Comparison with

Unrelated Bone Marrow Transplantation.”

American Society of Hematology, 52<sup>nd</sup> annual meeting (Orlando, Florida)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 免疫抑制剤投与法の工夫による至適 GVHD 予防法の確立 』

研究分担者 中尾 眞二 金沢大学医薬保健研究域医学系/細胞移植学 教授

研究要旨

HHV-6 脳炎とサイトメガロウイルス(CMV)感染症はともに同種造血幹細胞移植後の重篤な合併症であるが、骨髄抑制の少ないホスカルネット(PFA)を移植片生着前から予防的に投与することによって、両者を予防できる可能性がある。そこで HHV-6 脳炎予防を目的とした移植後早期 PFA 投与の第 I 相臨床試験で PFA を投与された患者を対象として、短期間の PFA 予防投与が CMV 抗原血症、感染症、ガンシクロビル(GCV)投与が必要となる頻度、などに及ぼす影響を検討した。その結果、移植後早期に 14 日または 18 日間 PFA を投与した群と、非投与群との間で、その後の CMV 抗原血症発症頻度や、GCV の投与頻度に差はみられなかった。したがって、PFA を予防的に投与したとしても、CMV 抗原血症のモニタリングは通常通り十分に行う必要があることが示唆された。

A. 研究目的

サイトメガロウイルス(CMV)感染症は HHV-6 脳炎とともに同種造血幹細胞移植後の重要なウイルス感染症である。近年ではガンシクロビル(GCV)やホスカルネット(foscarnet sodium, PFA)の導入により治療成績は向上している。ただし、GCV には骨髄抑制、PFA には腎毒性の副作用があり、また CMV 感染症は移植片の生着後に発症することから、CMV 感染症を抑えるための保険適応のある治療 (GCV 投与) は、好中球生着後の CMV 抗原血症を指標して preemptive に行われるのが一般的である。

一方、HHV-6 感染症はしばしば移植片生着前に発症し、重症化する。このため移植片生着後に、血中の HHV-6 ウイルス DNA 量を指標として preemptive 治療を行っても HHV-6 の再活性化を完全に防ぐことは困難である。このため、我々は、移植後早期の PFA 予防投与の毒性と、HHV-6 の再活性化抑制効果を調べるための臨床第 I 相試験を行い、PFA の早期短期間投与が脳炎予防に有用である可能性を報告してきた。

一方、このような PFA の早期投与が CMV 抗原血症の発現に及ぼす影響については、その発現頻度が低下する、あるいは GCV の投与頻度や総投与量が少なくなるという散発的な報告はあるが、まとまった検討は行われていない。

そこで今回は、移植後に早期 PFA 短期投与を受けた患者群を対象として、CMV 感染症、抗原血症の頻度、GCV 投与の必要性・総投与量などを後方視的に調査し、PFA 非投与群との間でこれらと比較した。

B. 研究方法

解析対象は「造血幹細胞移植後早期の PFA 投与の安全性と HHV-6 脳炎予防効果を明らかにするために臨床試験(PFA 予防投与試験)」に参加した患者 10 名である。これらの患者において、移植後 12 週までの CMV 抗原血症、CMV 感染症の頻度と GCV 投与の有無を解析した。

本試験では、骨髄移植・末梢血幹細胞移植症例では、白血球数が初めて 100/ $\mu$ l を上回った日または第 7 病日のいずれか早い方から PFA 90mg/kg/日を 14 日間連続投与、臍帯血移植症例では、白血球数が初めて 100/ $\mu$ l を上回った日または第 7 病日のいずれか早い方から PFA 90mg/kg/日を 18 日間連続投与した。

次に PFA 予防投与を行った群と、同時期に当科で移植を行い、PFA 予防投与を行わなかった群との間で、移植後 12 週までの CMV 感染症・抗原血症の頻度、GCV 投与を必要とした例の割合に差があるかどうかを明らかにするため matched-pair 解析を行った。PFA 予防投与試験に参加した 10 名のうち、移植後 12 週までのデータが確認可能であった 7 名を投

与群、当科で同時期に非血縁骨髄移植あるいは臍帯血移植を施行した患者のうち、移植後 12 週まで CMV 抗原血症の有無が確認できた患者から 7 名を抽出し、対照群とした。

#### <倫理面への配慮>

臨床試験「造血幹細胞移植後早期の PFA 投与の安全性と HHV-6 脳炎予防効果を明らかにするために臨床試験(PFA 予防投与試験)」については金沢大学附属病院臨床試験審査委員会の審査を受け、承認を得た。

また、試験の参加についてはすべての患者から書面で同意を得た。

#### C. 研究結果

CMV 抗原血症の発症頻度は 10 例中 5 例(50%)で、CMV 感染症を起こした例はなかった。CMV 抗原血症発症例のうち 3 例が GCV 投与を受けた。早期死亡例が 2 名であった。matched-pair 解析では、移植後 12 週までの CMV 抗原血症発症例の割合は、予防投与群で 7 例中 4 例 (57%)、対照群で 7 例中 5 例 (71%) (有意差なし)で、いずれの群にも CMV 感染症は認められなかった。

CMV 抗原血症に対して GCV の投与を必要とした患者の割合は、予防投与群で 7 例中 3 例(43%)、対照群で 7 例中 5 例(71%)であった( $p=0.28$ )。GCV 投与期間や、総投与量にも有意な差は認められなかった。

#### D. 考察

HHV-6 脳炎予防として移植後早期から PFA を投与した例では、CMV 抗原血症や CMV 感染症のために苦勞するという例が少ないという印象があったが、実際に解析してみると、今回用いたような移植後早期短期間の PFA 予防投与では、CMV 抗原血症の発症頻度や、GCV の投与頻度・量を有意に低下させることはできないことが明らかになった。

今回の PFA 投与群では、臨床試験が HHV-6 の再活性化を抑えることを目的としていたため、CMV 感染予防を目的に PFA が投与された過去の報告と比較して投与日数が短かったことが、抗原血症を十分に抑えられなかった原因の一つと考えられる。

また、PFA の投与終了後に CMV 抗原血症を発症する例があったことから、CMV 抗原血症を予防する

ためには PFA をさらに長期間投与する必要があると考えられた。

したがって、CMV 感染症に対する PFA の投与は、現時点では予防的よりも、CMV 抗原血症の発現を指標とした preemptive な投与が望ましいと思われる。

また、移植後早期に PFA を投与した例であっても、CMV 抗原血症のモニタリングは、PFA 非投与群と同様に頻回に行っていく必要がある。

ただし、今後造血幹細胞移植後の CMV 感染症に対する PFA の保険適応が認められれば、18 日間よりもさらに長期間の PFA 予防投与の有用性を多施設で検討する必要があると思われる。

#### E. 結論

HHV-6 脳炎予防を目的とした移植後早期の短期間 PFA 投与は、その後の CMV 抗原血症発症抑制にはつながらない。このため、PFA を投与された患者であっても、CMV 抗原血症のモニタリングは通常通り行う必要がある。

#### F. 健康危機情報

該当事項なし。

#### G. 研究発表

##### 【論文発表】

1. Ueki T, Sumi M, Sato K, Shimizu I, Akahane D, Ueno M, Ichikawa N, Nakao S, Kobayashi H.  
Reduced-intensity cord blood transplantation without prior remission induction therapy induces durable remission in adult patients with relapsed acute leukemia after the first allogeneic transplantation.  
Eur J Haematol 86: 268-71, 2011
2. Ohata K, Espinoza JL, Lu X, Kondo Y, Nakao S.  
Mycophenolic Acid inhibits natural killer cell proliferation and cytotoxic function: a possible disadvantage of including mycophenolate mofetil in the graft-versus-host disease prophylaxis regimen.  
Biol Blood Marrow Transplant 17: 205-13, 2011

3. Ishiyama K, Katagiri T, Hoshino T, Yoshida T, Yamaguchi M, Nakao S.

Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant, 2010

【学会発表】

大畑欣也 1), 石山 謙 2), 岩城憲子 1), 細川晃平 1), 望月果奈子 1), 小谷岳春 1), 近藤恭夫 1), 山崎宏人 1), 高見昭良 1), 中尾眞二 1)

1) 金沢大学大学院細胞移植学 血液内科,

2) 都立大塚病院

『予防的ホスカルネット短期投与のCMV 抗原血症に及ぼす影響:GCV 投与必要性割合の減少』  
第33回日本造血細胞移植学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 造血幹細胞移植療法に重要な役割を果たす免疫抑制剤等薬剤の PK/PD 理論に基づいた  
投与量適正化に関する研究 』

研究分担者 山本 弘史 独立行政法人国立がん研究センター中央病院／薬剤部 部長

研究要旨

タクロリムス (TAC) の投与経路を変更する際の適切な投与量設定を後方視的調査により検討した。国立がん研究センター中央病院における 69 症例を対象に、TAC クリアランス ( $CL_{TAC}$ ) と血中 TAC 濃度、投与量から血中濃度曲線下面積 (AUC) を推定、比較した。現状の方法によって AUC が維持できているのは 40%程度であったが、 $CL_{TAC}$  が投与量設定の参考になる可能性が示唆された。同様の検討をシクロスポリン (CSP) においても 37 例を対象として行い、同様の知見を得た。アゾール系抗真菌薬との相互作用による TAC 血中濃度の変動について更なる検討を行い、アゾール系抗真菌薬併用時には代謝酵素の拮抗による血中 TAC 濃度の上昇が起こったが、ほとんどの症例でその競合拮抗は Peak-out することが認められた。

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

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月までの期間に国立がん研究センター中央病院において同種造血幹細胞移植を受け、GVHD 予防目的で TAC 持続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、血中 TAC 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。評価項目は血中 TAC 濃度より推定した血中濃度曲線下面積(Area Under the Concentration-curve : AUC)とし、持続静注から経口へ切り替えた際の AUC<sub>po</sub> および AUC<sub>iv</sub> を比較し、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統計的手法により検討した。推定 AUC は下記の式を用いて算出した。

$$C_{SS} = C_{TL} \times (AUC_{po} / AUC_{iv}) = C_{TL} \times 1.40$$

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

## ② CSP 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 月までの期間に国立がん研究センター中央病院において同種造血幹細胞移植を受け、GVHD 予防目的で CSP 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、血中 CSP 濃度、CSP 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。

評価項目は血中 CSP 濃度より推定した血中濃度曲線下面積(Area Under the Concentration-curve : AUC)とし、持続静注から経口へ切り替えた際の AUC<sub>po</sub> および AUC<sub>iv</sub> を比較し、2 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統計的手法により検討した。推定 AUC は下記の式を用いて算出した。

$$C_{SS} = C_{TL} \times (AUC_{po} / AUC_{iv}) = C_{TL} \times 2.55$$

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

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

国立がん研究センター中央病院において造血幹細胞移植を受け、TAC 投与中に ITCZ または VRCZ の

投与が開始された症例を対象とした。

対象症例について、TAC 投与に関する情報(血中濃度、投与量、投与経路)、およびアゾール系抗真菌薬の併用状況(投与量、投与経路、投与期間)、患者背景(疾患、年齢、性別、植源 Source、前処置レジメン、HLA 等)を診療録および処方オーダーリングシステムより後方視的に調査した。

観察期間は、ITCZ または VRCZ の併用(投与)開始日を基準として 10 日前から投与 21 日後までとした。

評価は、消失半減期の代替指標となる血中濃度-投与量比(CD 比)を用い、併用前後の CD 比の比較、および併用後の CD 比の推移を観察した。

## <倫理面への配慮>

本研究は、国立がん研究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 らの式により推定した経口投与時 AUC (AUC<sub>po</sub>) と持続静注 AUC (AUC<sub>iv</sub>) を比較したところ、目標 AUC 達成率は 40.6%であった。

AUC<sub>po</sub>/AUC<sub>iv</sub> ≥ 4/3 を過小投与群(L 群)、AUC<sub>po</sub>/AUC<sub>iv</sub> = 4/5 ~ 4/3 を適正投与群(M 群)、AUC<sub>po</sub>/AUC<sub>iv</sub> < 4/5 を過大投与群(H 群)として患者特性を比較したところ、TAC 投与量 (P=0.017) および TAC クリアランス (CL<sub>TAC</sub>) (P=0.006) で有意な差を認めた。また、AUC<sub>po</sub>/AUC<sub>iv</sub> 比との相関性を CL<sub>TAC</sub>、年齢、性別、総ビリルビン値、アゾール系抗真菌薬 (ITCZ, VRCZ) の併用を因子として重回帰分析を行ったところ CL<sub>TAC</sub> のみが有意な相関を認めた (P=0.002)。

### ② CSP 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 37 例、年齢中央値 56 歳（範囲：19-65）であった。Nakamura らの式により推定した経口投与時 AUC (AUC<sub>po</sub>) と持続静注 AUC (AUC<sub>civ</sub>) を比較したところ、目標 AUC 達成率は 43.3%であった。

AUC<sub>po</sub>/AUC<sub>civ</sub> ≥ 4/3 を過小投与群 (L 群)、AUC<sub>po</sub>/AUC<sub>civ</sub> = 4/5 ~ 4/3 を適正投与群 (M 群)、AUC<sub>po</sub>/AUC<sub>civ</sub> < 4/5 を過大投与群 (H 群) として患者特性を比較したところ、CSP クリアランス (CL<sub>CSP</sub>) (P=0.019) のみが有意な差を認め、AUC<sub>po</sub>/AUC<sub>civ</sub> 比との相関性を CL<sub>CSP</sub>、年齢、性別、総ビリルビン値、アゾール系抗真菌薬 (ITCZ, VRCZ) の併用を因子として行った重回帰分析においても CL<sub>CSP</sub> のみが有意な相関を認めた (P=0.038)。

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

ITCZ 併用例は 11 例 (年齢中央値 51 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 34 例 (年齢中央値 54 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 day3-30) を認め、併用前の 2.39 倍 (範囲 1.31-9.23) の CD 比上昇を認めた (P<0.001)。

この現象は VRCZ 初回負荷投与 (Loading Dose) が行われた場合に、より短い期間で最大 CD 比に到達することが明らかになった (6.0 日 vs. 9.5 日, P=0.026)。さらに最大 CD 比に達した後も CD 比は安定せず、再び 0.5 倍 (範囲 0.23-0.98) にまで低下する現象が認められた。

## D. 考察

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

今回の検討によって、持続静注から経口内服への投与経路変更により AUC が大きく変動する可能性が示唆された。消化管からの吸収には個人差があり、AUC に影響を及ぼすことは予想通りである。現在臨床で行われている経口内服時の初期投与量設定はバイオアベイラビリティの中央値 25% に由来しているが、全体として持続静注と同等の AUC を得られていたとは言

えず、大半の症例が過小投与であったことが明らかとなった。

こうした過小投与となる症例の予測要因として、持続静注時のクリアランスが役に立つ可能性が示唆され、0.043 L/hr/kg 以上の症例では 5~6 倍が推奨される。

### ② CSP 持続静注から経口内服への投与経路変更による AUC の評価とその変動要因

今回の検討によって、持続静注から経口内服への投与経路変更により AUC が大きく変動する可能性が示唆された。消化管からの吸収には個人差があり、AUC に影響を及ぼすことは予想通りである。現在臨床で行われている経口内服時の初期投与量設定はバイオアベイラビリティの中央値 50% に由来しているが、全体として持続静注と同等の AUC を得られていたとは言えず、大半の症例が過小投与であったことが明らかとなった。

こうした過小投与となる症例の予測要因として、持続静注時のクリアランスが役に立つ可能性が示唆され、0.20 L/hr/kg 以上の症例では持続静注時の 3 倍量が推奨される。

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

アゾール系抗真菌薬との相互作用により TAC 血中濃度を上昇させることが明らかとなった。その上昇割合は症例毎に大きく開きがあり、その理由としては投与経路 (経口内服あるいは点滴静注) の違いや代謝酵素の遺伝多系などの関与なども考えられ、今後の検討課題である。また、VRCZ 併用例では負荷投与 (Loading Dose) の有無が最大 CD 比到達日数に影響を及ぼす可能性があること、最大 CD 比到達後に再び CD 比が併用前の水準まで低下することが明らかとなった。

TAC とアゾール系抗真菌薬との併用においては、併用当日から TAC 投与量を減量する必要はなく、併用開始後の TAC 血中濃度モニタリングを継続して行い、推移に応じた対応が重要である。

## E. 結論

これまで、タクロリムス (TAC) の血中濃度と急性

移植片対宿主病 (GVHD) との関連性を評価するには、血中 TAC 濃度の安定した推移が不可欠であり、より安定した血中 TAC 濃度推移を得るためのパラメータとして、TAC クリアランス ( $CL_{TAC}$ ) を後方視的調査により算出し、 $CL_{TAC}$  の変動要因として男女差が存在する可能性を示した。また、併せて投与開始 24 時間付近での血中 TAC 濃度は、個々の薬物動態プロファイルが反映されていないことを示してきた。

本年は、昨年に引き続き、経口投与において安定した血中 TAC 濃度を得るための薬物動態的検討として、持続静注から経口内服への投与経路変更に着目し、文献調査と併せて経口投与の際の投与设计に有用となる情報の検索を試みた。効果の指標となりうる薬物動態パラメータの血中濃度曲線下面積 (Area Under the Concentration curve : AUC) を Nakamura Y らの推定式を用いて算出し、続静注から経口内服への投与経路変更前後での変動を比較した。その結果、「持続静注時の投与量×4」でほぼ同等の AUC を得られたのは 40% 前後にとどまり、過小投与となる症例が多数見受けられた。AUC 低下の高リスク要因として、持続静注時における  $CL_{TAC}$  の重要性が見出され、 $CL_{TAC}$  が大きい症例では、経口投与開始時から一層高用量の TAC 投与が必要である可能性が示唆された。過小投与は GVHD 発症 Risk となるため、事前に回避する必要がある。そのため、AUC の低下を回避するためには、全症例で「持続静注時の投与量×4」の投与量で開始することは推奨されず、持続静注における  $CL_{TAC}$  を用いた投与量設計を行うべきである。

さらに、TAC 血中濃度を変動させる要因として薬物相互作用にも着目した。肝代謝型薬剤である TAC は、代謝酵素の競合拮抗作用を有する薬剤との併用で TAC 血中濃度が上昇する可能性を有する。とくに、アゾール系抗真菌薬の ITCZ と VRCZ は、TAC の主要な代謝経路である CYP3A4 の強力な阻害作用を有することで知られているが、臨床像の詳細は明らかではなかった。今回、TAC と ITCZ あるいは VRCZ を併用した症例のほとんどで CD 比を上昇させるものの、その時期は ITCZ と VRCZ で異なること、さらに VRCZ 併用例では負荷投与の有無が最大 CD 比到達日数を大きく変える可能性が見出されたことは、TAC 血中濃度測定と再投与设计の時期を決定する上で有益な情報になると考えられる。

## F. 健康危機情報

該当事項なし

## G. 研究発表

### 【学会発表】

1. Udagawa R, Koido K, Watabe D, Yokote N, Kim SW, Mori S, Tanosaki R, Heike Y, Fukuda T, Yamamoto H.  
Drug-drug Interaction between Tacrolimus and Azole Anti-fungal Agents, Itraconazole and Voriconazole, in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients.  
2011 BMT Tandem Meetings  
(2011.2 Honolulu)
2. Watabe D, Koido K, Udagawa R, Yokote N, Kim SW, Mori S, Tanosaki R, Heike Y, Fukuda T, Yamamoto H.  
Relationship between Clearance of Intravenous Calcineurin Inhibitors and Area under the Concentration-time Curve Decreases during the Switch from Continuous Intravenous Infusion to Oral Administration after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.  
2011 BMT Tandem Meetings  
(2011.2 Honolulu)
3. 小井土啓一, 文靖子, 渡部大介, 横手信昭, 金成元, 森慎一郎, 田野崎隆二, 平家勇司, 福田隆浩, 高上洋一, 山本弘史.  
『総ビリルビン上昇とタクロリムスのクリアランス変動との関連性』[第 2 報].  
第 33 回日本造血細胞移植学会 (2011.3 松山)
4. 渡部大介, 小井土啓一, 宇田川涼子, 横手信昭, 金成元, 森慎一郎, 田野崎隆二, 平家勇司, 福田隆浩, 山本弘史.  
『中心静脈カテーテル採血による血中タクロリム濃度モニタリングの問題点.』  
第 33 回日本造血細胞移植学会 (2011.3 松山)
5. 宇田川涼子, 小井土啓一, 渡部大介, 横手信昭, 金成元, 森慎一郎, 田野崎隆二, 平家勇司, 福田隆浩, 高上洋一, 山本弘史.  
『イトラコナゾールの剤形による血中タクロリムス濃度への影響の相違～カプセル製剤と内服液製剤の比較～.』

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし