

201119041A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山下 卓也

国立がん研究センター中央病院

平成 24 年 (2012 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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山下 卓也
国立がん研究センター中央病院

平成 24 年 (2012 年) 3 月

【 目 次 】

I. 総括研究報告

- P1～3 山下 卓也 / 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

- P5～7 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』

- P8～10 中尾 眞二 / 金沢大学
『免疫抑制剤投与法の工夫による至適GVHD予防法の確立』

- P11～14 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』

- P15～17 河野 嘉文 / 鹿児島大学
『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』

- P18～20 山口 博樹 / 日本医科大学
『ファーマコジェネティクスに基づく薬物療法の開発』

- P21～23 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』

- P24～26 松本 加奈 / 同志社女子大学
『薬物血中濃度測定系の開発と薬物体内動態解析の実施』

- P27～28 黒澤 彩子 / 国立がん研究センター中央病院
『高齢者 AML の移植後再発割合の低下を目指した治療法の研究』

- III. 研究成果 (論文発表) の刊行一覧 P29～31

- IV. 学会発表一覧 P32～34

- 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 山下 卓也 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

本研究は、同種造血幹細胞移植における重要な要素である移植前処置、移植片対宿主病 (GVHD) の抑制、合併症治療において用いられる移植前処置薬剤、免疫抑制剤、合併症治療薬剤の至適な使用法開発の根拠となる本邦固有のエビデンスを創出し、同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法の確立に資することを目的とする。本年度は、上記薬剤に関する薬物動態試験などの臨床試験を実施し、以下に示す研究成果を得た。

1. 静注ブスルファン製剤の臨床薬物動態試験

静注ブスルファン製剤の体内動態を検討する臨床薬物動態試験を実施した。ブスルファンの薬物血中濃度測定系を確立し、55歳以上70歳未満の高齢者におけるブスルファンの体内動態を検討した。その結果、高齢者における体内動態は若年者とほぼ同等であり、高齢者においても本薬剤は安全に投与できると考えられた。また、成人においてブスルファンと抗真菌薬の薬物動態学的相互作用の検討を行った。フルコナゾール、イトラコナゾール併用にてブスルファン血中濃度の著明な上昇は確認されなかった。一方、小児例におけるブスルファンの体内動態の検討では、テスト量の薬物動態モニタリングの効率が低いことが示され、併用薬や代謝酵素の遺伝子多型などの影響と考えられた。ブスルファンの体内動態における代謝酵素の遺伝子多型の影響を明らかにするため、glutathione S-transferase の遺伝子多型を解析する系を確立した。静注ブスルファン製剤の1日1回投与法の有効性と安全性を検討する臨床第二相試験の症例登録を開始した。

2. 免疫抑制剤の臨床薬物動態試験

同種造血幹細胞移植のGVHD抑制に広く用いられているシクロスポリンとタクロリムスの至適使用法の開発を目指した臨床薬物動態試験を実施した。シクロスポリンの3時間点滴静注1日2回投与法において、投与開始から3時間後のピーク血中濃度が目標値を下回らないようにシクロスポリンの投与量を調節した場合の急性GVHD予防効果を検証する臨床試験を実施した。目標血中濃度を厳密に維持することによる有害事象の増加は認められず、安全な投与が可能であることが示された。GVHD予防効果については引き続き検討中である。タクロリムス持続静注の経口徐放製剤1日1回投与への至適な切り替え方法を検討する臨床薬物動態試験を実施した。持続静注での投与量の4倍量を経口投与に切り替えた場合、移植前処置として全身放射線照射やメルファランを用いた症例において、経口投与後にタクロリムス血中濃度が低下する傾向が認められた。経口徐放製剤によって持続静注と同等のAUCを得るためには、経口投与時の血中濃度のトラフ値が7.5ng/mL以上必要であることが示された。

3. 合併症治療薬の薬物相互作用と至適使用法の検討

同種造血幹細胞移植において深在性真菌症は重篤な合併症の一つである。ボリコナゾールは深在性真菌症の予防及び治療薬として推奨されているが、多彩な薬物相互作用や有害事象に注意する必要がある。同種造血幹細胞移植症例におけるボリコナゾールに関連する幻覚の発症頻度やリスク要因を検討した。同種造血幹細胞移植後に使用されたボリコナゾールに関連する幻覚の発症頻度は約20%であり、オピオイドの併用が幻覚発症のリスク要因であることが示された。同種造血幹細胞移植後の鉄過剰症は感染症や血球回復遅延、再発などのリスク要因とされ

ている。そこで、同種造血幹細胞移植後の鉄過剰症に対する経口鉄キレート剤デフェラシロクス治療の至適使用法を検討し、有効性と安全性を評価する臨床試験を開始した。

A. 研究目的

本研究は、同種造血幹細胞移植における重要な要素である移植前処置、GVHD抑制、合併症治療において用いられる移植前処置薬剤、免疫抑制剤、合併症治療薬剤について、本邦固有の科学的根拠に基づいた標準的投与方法と個別的調節法を開発し、同種造血幹細胞移植の治療成績を向上させることを目的としている。移植前処置薬剤については、静注ブスルファン製剤の至適な使用法の開発に資するエビデンスを確立することを目的とした。高齢者におけるブスルファンの体内薬物動態試験にてその安全性を検討した。また、成人におけるブスルファンと抗真菌薬の薬物動態学的相互作用の検討を行った。小児においては、テスト量を用いたブスルファンの至適投与量の設定と体内動態に影響を与える因子について検討した。免疫抑制剤については、シクロスポリンとタクロリムスの至適な投与方法の開発に資するエビデンスを確立することを目的とした。シクロスポリン3時間点滴静注1日2回投与方法における至適投与量の調節法とその安全性、急性GVHD予防効果について検討した。タクロリムスについては、持続静注から経口徐放製剤への至適な切り替え法を検討した。合併症治療薬については、薬物相互作用の影響の解明や至適使用法の確立を目指すことを目的とした。同種造血幹細胞移植後の深在性真菌症治療薬であるポリコナゾールの有害事象である幻覚の発症頻度やリスク要因について検討した。同種造血幹細胞移植後の鉄過剰症に対する経口鉄キレート剤デフェラシロクスの至適使用法と有効性や安全性について検討した。これらの臨床試験により創出されたエビデンスを基にして薬剤の適正使用法を確立し、その成果を各薬剤の添付文書に反映させることによって研究成果を臨床現場に還元し、同種造血幹細胞移植医療の適正化と移植技術の均霑化に寄与すると期待できる。

B. 研究方法

1. 静注ブスルファン製剤を用いた同種造血幹細胞移植を受ける高齢患者を対象として、ブスルファンの体内薬物動態を前向きに検討した。静注ブスルファン製剤と抗真菌薬を併用した成人患者を対象として経時的に薬物血中濃度測定を実施した。小児の造血幹

細胞移植症例に対して、テスト量に基づいて調整した量の静注ブスルファン製剤を移植前処置として投与し、その血中濃度やAUCを評価するとともに、薬物動態に影響を与える因子について検討した。

- シクロスポリン3時間点滴静注1日2回投与方法については、非血縁者間同種骨髄移植を受ける患者を対象として、前方視的試験を実施した。主要評価項目は移植後100日以内の急性GVHD発症率とした。タクロリムス経口徐放製剤については、同種造血幹細胞移植を受ける16歳以上65歳以下患者を対象とした前方視的試験を実施し、タクロリムス持続静注から経口徐放製剤への切り替え後の薬物動態を解析した。
- 同種造血幹細胞移植後にポリコナゾールを投与した患者を対象として、幻覚の発症頻度や幻覚発症に関わるリスク要因について後方視的に検討した。デフェラシロクスについては、同種造血幹細胞移植後3ヶ月以上経過した20歳以上の患者を対象として、移植後鉄過剰症が疑われる症例に対してデフェラシロクスによる治療を行う前方視的試験を実施する。

<倫理面への配慮>

これらの臨床研究の実施に当たっては、国の諸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

- 高齢者（年齢中央値 61 (55-68) 歳）11名の静注ブスルファン製剤初回投与後の体内薬物動態は AUC, Cmax, $t_{1/2}$ とともに、若年者を対象とした国内治験成績における PK パラメーターとほぼ同等であり、移植前の患者因子と AUC との優位な相関を認めなかった。静注ブスルファン製剤と抗真菌薬を併用した成人患者 9名の解析では、抗真菌薬によるブスルファンの薬物動態への明らかな影響は認めなかった。小児の造血幹細胞移植症例においては、テスト量と移植前処置時のブスルファンの血中濃度や AUC には明らかな相関は認めなかった。
- シクロスポリン 3 時間点滴静注 1 日 2 回投与方法に関

する前方視的試験については、現在までに15例の登録があり、これまでのところ重篤な有害事象は報告されていない。急性GVHD予防効果については、引き続き検討が必要である。タクロリムス経口徐放製剤に関する前方視的試験については、登録症例数10例のうち3例で経口徐放製剤切り替え後に急性GVHDを発症した。経口徐放製剤投与時の血中濃度のトラフ値が7.5ng/mL未満の群では十分なAUCが得られなかった。

3. ポリコナゾールに関しては、対象症例57例のうち幻覚をみとめたのは11例(19.3%)であった。幻覚発症のリスク要因に係る多変量解析の結果、オピオイドの併用が優位な因子として抽出された。

D. 考察

同種造血幹細胞移植においては、移植前処置、GVHDの抑制、合併症治療は重要な薬物療法であり、至適な移植前処置法、GVHD抑制法、合併症治療法を開発することが、同種造血幹細胞移植の治療成績の向上に直結すると考えられる。しかし、現時点では、造血幹細胞移植に係るこれらの薬物療法に関する本邦におけるエビデンスが非常に乏しく、造血幹細胞移植に携わる臨床医の個々の経験に基づいた治療や、欧米のデータに準拠した治療が行われているのが実情である。特に、体内薬物動態やGVHDの発症頻度や重症度には個人差や人種差が大きいことが知られており、至適な移植前処置薬剤や免疫抑制剤の使用法の開発には、本邦固有の科学的根拠に基づくことが不可欠である。本研究班の研究成果は、同種造血幹細胞移植領域における薬物動態試験などの臨床試験に基づいた本邦固有のエビデンスであり、至適な治療法の開発と移植医療の成績向上に大きく寄与すると考えられる。

E. 結論

本研究班の研究成果に基づいて提言される移植前処置薬剤や免疫抑制剤の適正使用法が、治療ガイドラインや薬剤添付文書に反映されることにより、移植医療の質の向上と新たな移植技術の均霑化が推進されることが期待される。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, **Yamashita T**, Kanamori H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Yano T, Nannya Y, Moriuchi Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 17(3): 401-11, 2011.
- 2) Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K, **Yamashita T**, Watanabe M, Yakushiji K, Yano S, Nawa Y, Taguchi J, Takeuchi J, Tomiyama J, Nakamura Y, Miura I, Kanda Y, Takaue Y, Fukuda T. A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Blood.* 117(7): 2113-20, 2011
- 3) Waki F, Masuoka K, Fukuda T, Kanda Y, Nakamae M, Yakushiji K, Togami K, Nishiwaki K, Ueda Y, Kawano F, Kasai M, Nagafuji K, Hagihara M, Hatanaka K, Taniwaki M, Maeda Y, Shirafuji N, Mori T, Utsunomiya A, Eto T, Nakagawa H, Murata M, Uchida T, Iida H, Yakushiji K, **Yamashita T**, Wake A, Takahashi S, Takaue Y, Taniguchi S. Feasibility of reduced-intensity cord blood transplantation as salvage therapy for graft failure: results of a nationwide survey of adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 17(6): 841-51, 2011.
- 4) Najima Y, Kakihana K, Ohashi K, Yamamoto N, Kobayashi T, **Yamashita T**, Sakamaki H, Akiyama H. Incidence, risk factors, and clinical outcomes of cataracts following hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 86(6): 508-10, 2011.
- 5) Tsubokura M, **Yamashita T**, Kageyama S, Endo I, Tsuda H, Akiyama H. Ocular palsy associated with aggressive NK-cell leukemia. *Int J Hematol.* 93(6): 687-8, 2011.

- 6) Shigematsu A, Tanaka J, Suzuki R, Atsuta Y, Kawase T, Ito YM, Yamashita T, Fukuda T, Kumano K, Iwato K, Yoshiba F, Kanamori H, Kobayashi N, Fukuhara T, Morishima Y, Imamura M. Outcome of medium-dose VP-16/CY/TBI superior to CY/TBI as a conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 94(5): 463-71, 2011.
- 7) Kakihana K, Ohashi K, Hirashima Y, Murata Y, Kobayashi T, Yamashita T, Sakamaki H, Akiyama H. Clinical Impact of Pre-transplant Pulmonary Impairment on Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pathol Oncol Res.* 18(1): 11-16, 2012.

【学会発表】

- 1) 山下卓也. 標準的前処置は何か (ivBu+CY と CY+TBI の比較). シンポジウム 1. 第 33 回日本造血細胞移植学会総会 (松山), 2011
- 2) Ryo Hanajiri, Takuya Yamashita, Kazuhiko Kakihana, Takeshi Kobayashi, Kazuteru Ohashi, Hideki Akiyama, Hisashi Sakamaki. Assessment of nutritional condition by rapid turnover proteins during HSCT. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, 2011
- 3) Kimikazu Yakushijin, Yoshitaka Asakura, Takashi Maeda, Saiko Kurosawa, Nobuhiro Hiramoto, Sung-Won Kim, Takuya Yamashita, Shin-ichiro Mori, Ryuji Tanosaki, Yuji Heike, Yoichi Takaue, Kensei Tobinai, Takahiro Fukuda. Day 11 MTX might reduce the risk of engraftment syndrome after unrelated BMT with RIC. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, 2011
- 4) 赤松園子, 平本展大, 黒澤彩子, 田島絹子, 金成元, 山下卓也, 森慎一郎, 平家勇司, 福田隆浩. 当院での急性リンパ性白血病に対する同種造血幹細胞移植: 移植前処置強度による比較. 第 73 回日本血液学会学術集会 (名古屋), 2011
- 5) Takuya Yamashita. Secondary malignancies

after hematopoietic cell transplantation. Scientific session II. The 16th Annual Winter Meeting of the Korean Society of Blood and Marrow Transplantation, Muju, Korea, 2012

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るが、高齢者における至適投与量の検討はなされていない。そこで、高齢者造血器悪性腫瘍患者の ivBu を用いた同種造血幹細胞移植の前向き臨床研究 JSCT-FB09 の付随研究として、ivBu の血中濃度の測定を行った。18名の患者登録があり、うち評価可能な11名で検討したところ、初回投与後のAUCと13回目投与後2時間のピーク値は共に、55歳以下の若年者とほぼ同等であった。年齢、性別、肝腎機能などの患者背景とPK値との相関、初回投与後AUC値と13回目投与後2時間のピーク値との相関、及び初回投与後AUC値・13回目投与後2時間のピーク値と毒性の発現頻度・重症度との相関は、明らかではなかった。以上より、高齢者でも骨髓破壊的用量のivBuは薬物動態上安全に投与できると考えられた。

A. 研究目的

Busulfan は同種造血幹細胞移植の前治療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年から国内で使用可能となった静注製剤 (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者でも安全に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、治療関連毒性が強まる。骨髓破壊的な 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から報告されているが、薬物動態的にその安全性が十分検討されたことはなく、今回高齢者を対象とした前向き研究 (JSCT-FB09) の付随研究として、PK 研究を実施した。

B. 研究方法

本研究は JSCT 研究会 (地域医学研究基金助成) 多施設共同研究 (JSCT-FB09) の付随研究として実施された。FB09 登録患者で、本臨床研究 (FB09 Bu TDM) の IRB 承認施設において文書による同意が得られた患者を対象とした。Bu 血中濃度測定の採

血ポイントは、Bu 初回投与後 60 分、点滴終了時 (120 分)、投与開始後 240 分、360 分、及び 13 回目投与開始直前と投与終了時 (120 分) の計 6 ポイントとした。血液 3ml を EDTA 入り採血管に採取し、血漿を遠心分離し 80°C で凍結保存した。検体は -20°C 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、HPLC 法で測定した。

<倫理面への配慮>

参加各施設の施設内 IRB 承認の下、対象患者全員から文書による同意を取得した。対象患者の個人情報、データ取得後直ちに暗号化がなされ、当該分担研究者によって厳重に管理された。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問う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

1) 登録患者背景：男性 9 名、女性 2 名で、年齢中央値が 61 (55-68) 歳であった。AML が 10 名、MDS が 1 名であった。ECOG PS は 0 が 7 名、1 が 4 名、1 名で総ビリルビン値が正常上限～2mg/dl

未満の上昇、3名でAST/ALTが正常上限～上限値の3倍までの上昇、4名で左室駆出率60-70%、1名で50-60%に低下していたが、他は正常範囲であった。血清Cr、SpO₂は全例正常範囲であった。

2) 移植後成績：11名中9名で好中球生着を達成した。生着までの期間は19(12-36)日であった。生存者観察期間が移植後1年の段階で9名が生存していた。死亡の1名はday 27での脳出血、1名は生着不全で再移植後MOFでday 77に死亡した。

3) 有害事象：移植後30日までのGrade III以上の非血液毒性では、口内炎が7名、悪心・嘔吐・食欲不振が8名、感染症が6名、総ビリルビン上昇が2名、下痢が1名に認められた。1名が脳出血で死亡した。

4) PK研究：初回投与後のAUC_{0-∞}は1252+/-136 μmol・min/L、C_{max}は1077+/-109 ng/ml、t_{1/2}は2.56+/-0.46 hrであった。13回目投与時のC_{min}は528+/-71 ng/ml、C_{max}は1443+/-184 ng/mlであった。既報告の若年者を対象とした国内治験成績のPKパラメーターとほぼ同様の結果であった。初回投与時AUC_{0-∞}と13回目投与時のC_{max}値は相関係数が0.0175で、有意な相関は認めなかった。また、移植前の患者因子(年齢61歳未満vs.以上、実体重56.5未満vs.以上、総ビリルビン値0.6mg/dl以下vs.0.7mg/dl以上、ALT値21IU/L未満vs.以上、アルブミン値3.9g/dl未満vs.以上、LVEF72%未満vs.以上)と初回投与時AUC_{0-∞}・13回目投与時のC_{max}値とは有意な相関を認めなかった。また、初回投与時AUC_{0-∞}、13回目投与時のC_{max}値と毒性発現との間にも、明らかな相関は認められなかった。

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。また、Grade III以上の毒性が11名中10名に認められたが、1年後9名が生存しており、許容範囲内と考えられた。また、初回投与時AUC_{0-∞}・13回目投与時のC_{max}値と毒性発現とに相関は認めず、高齢者においてもivBuのPKが適正な範囲内にある限りは毒性発現頻度や重症度の増加は必ずしも観察されなかつ

た。以上より、高齢者において骨髓破壊的量である12.8mg/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

高齢者に対する骨髓破壊的な量のivBuを含む移植前治療は、許容範囲内の毒性であり、その薬物動態は若年者とほぼ同等であることが示された。本研究結果を基に、骨髓破壊的用量のivBuを含む移植前治療の有効性を検証する多施設共同試験がすでに開始されており、最終的に高齢者のsurvival advantageにつながるか否か、結果が待たれる。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 研究発表

【1. 論文発表】

1) Uchida N, Wake A, Nakano N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuno N, Masuoka K, Araoka H, Asano-Mori Y, Izutsu K, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S. "Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone." *Transplantation* 92:366-371, 2011.

2) 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* 117:3240-3242, 2011.

3) 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* 46:619-620, 2011.

4) Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Watanabe M, Yakushiji K, Yano S, Nawa Y, Taguchi J, Takeuchi J, Tomiyama J, Nakamura Y, Miura I, Kanda Y, Takaue Y, Fukuda T. “A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission.” *Blood* 117:2113-2120, 2011.

5) Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, Yamashita T, Kanamori H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Yano T, Nannya Y, Moriuchi Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T. “Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission.” *Biol Blood Marrow Transplant* 17:401-411, 2011.

【2. 学会発表】

1) Uchida N, Yamamoto H, Taya Y, et al. “Oral Mycophenolate and Intravenous Tacrolimus as GVHD Prophylaxis in Umbilical Cord Blood Transplantation for Elderly Patients with Hematological Diseases.” 16th Congress of APBMT (Sydney, Australia)

2) Uchida N, Hidaka M, Sakura T, et al. “Prospective Multicenter Phase II Study of Myeloablative Conditioning Consisted of Intravenous Busulfan and Fludarabine +/- Total Body Irradiation for Older Patients (55 Years and Older): Interim Analysis of the JSCT FB09 Study” 16th Congress of APBMT (Sydney, Australia)

3) Ota H, Masuoka K, Uchida N, Kaihori I, Taya Y, Nishida A, Ikebe T, Ishiwata K, Tsuji M, Asano-Mori Y, Izutsu K, Matsuno N, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. “Possible Two Different Mechanisms of Engraftment Failure in Cord Blood Transplantation: Graft Rejection and Poor Graft Function” American Society of Hematology 53rd annual meeting (San Diego, CA)

4) Ikebe T, Tsuchihashi R, Asano-Mori Y, Ota H, Taya Y, Nishida A, Tainosho S, Ishiwata K, Tsuji M, Araoka H, Uchida N, Izutsu K, Masuoka K, Atsushi Wake, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. “Prospective Weekly Multiple Viral Monitoring in Blood Using Multiplex PCR Assay Early After Hematopoietic Stem Cell Transplantation” American Society of Hematology 53rd annual meeting (San Diego, CA)

5) Asano-Mori Y, Ota H, Nishida A, Ikebe T, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto H, Uchida N, Izutsu K, Yoneyama A, Makino S, Kishino S, Taniguchi S. “Clinical and Pharmacokinetic Evaluation of Prophylactic Micafungin 150mg Daily Against Invasive Fungal Infections in Cord Blood Transplant Recipients” American Society of Hematology 53rd annual meeting (San Diego, CA)

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

シクロスポリン (CsA) のピークレベルを高く保つことが、非血縁者間骨髄移植 (URBMT) 後の重症 GVHD 予防に有用か否かを明らかにするため、2009 年 12 月より、骨髄破壊的移植前処置後に URBMT を受けた例を対象とした臨床試験を開始した。この臨床試験では、3 時間点滴後のピーク血中濃度 (C3) を 900ng/mL 以上に厳密に保ち、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こととした。主要評価項目は骨髄移植後 100 日以内の grade II 以上および grade III 以上の急性 GVHD 発症率、副次的評価項目は①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、②骨髄移植後 1 年以内の慢性 GVHD 発症率、③骨髄移植後 1 年以内の再発率、④骨髄移植後 1 年の全生存率とした。2012 年 2 月現在 15 例が登録されている。これまでのところ重篤な有害事象は報告されていない。予定している試験期間は 2013 年 3 月 31 日までであるため、今後症例登録の促進を図る予定である。

A. 研究目的

シクロスポリン (cyclosporine, CsA) による T 細胞の抑制には、血中のピーク濃度を一定以上に保つことにより、T 細胞中のカルシニューリン活性を抑制することが重要である。実際、腎移植や肝移植などの臓器移植領域では、シクロスポリン内服後の 2 時間目の血中濃度 (C2) を高く保つことによって、拒絶が効率よく抑制されることが実証されている。しかし、CsA が点滴で投与される造血幹細胞移植では、ピークレベルを高く保つことが急性 GVHD の予防に有用か否かは不明であった。

われわれがかつて行った臨床試験「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」では、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、HLA 適合血縁者間移植(血縁一致)では 800±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±100 ng/mL に設定したが、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%と、血縁一致以外の群では満足のいく成績ではなかった。これは、有害事象を避けるため、目標 C3 値の上限を設定したために、実際には、移植後 day 11~42 までの C3 の平均値が目標値に達していない例が多かったことが原因と

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、2009 年 12 月より開始した。

B. 研究方法

造血器悪性腫瘍のため、以下の条件を満たす非血縁ドナーから骨髄破壊的同種骨髄移植を受ける患者を対象とした。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)。

MTX、CsA の投与法は既報(本研究班平成 21 年度分担研究報告書)に従って行った。CsA は 1 日 2 回 12 時間ごとに 1.5 mg/kg/回を 3 時間点滴静注で投与した。CsA の血中濃度測定は、原則として 1 週間に 2 回以上、

C3/C2 値および C0 値を測定、移植後 50 日以降の減量開始までは、C3 値が 900ng/mL を下回らないように投与量を適宜調整した。C3 や C0 の上限値は特に設定せず、これら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こととした。

予定症例数は 72 症例、主要評価項目は、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、副次的評価項目は①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)、シクロスボリン脳症の発症率、②骨髄移植後 1 年以内の慢性 GVHD 発症率、③骨髄移植後 1 年以内の再発率、④骨髄移植後 1 年時点での全生存率とした。

<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・承認を受けた。参加者には充分説明の上、文書で同意を取得した。

患者登録は、匿名化された登録番号を用いて行った。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ことを明記している。

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。2012 年 2 月現在、4 施設から計 15 例の登録が得られている。これまでのところ、重篤な副作用の出現は報告されていない。

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 年後まで経過を観察する。2011 年度以降、症例登録が滞っているため、各施設に試験への参加を督促する予定である。

D. 考察

本試験前に行った同様の臨床試験では、CsA の C3 値を、900ng/mL±100ng/mL の範囲内になるように用量を調節した結果、実際には C3 が 900ng/mL 未満に一時的に低下したため、GVHD が発症したと考えられる例がかなりみられた。この臨床試験では、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 を強力に予防するためには、この期間中の CsA 濃度が 900ng/mL

を下回らないようにすることが重要と考えられた。

一方、CsA 濃度を高値に保つことによる毒性として、当初は腎機能障害の出現が懸念されたが、この旧臨床試験の検討では、C3 値が 1000ng/mL 以上であっても腎機能障害の頻度が明らかに増加するということにはなかった。このため、今回の臨床試験では、CsA 濃度の目標値 (900ng/mL 以上) のみを設定し、C3、C0 の上限は敢えて規定せず、CsA の減量は Cr 値の上昇を指標として行うこととした。現在のところ、これにより重篤な副作用は報告されていない。

E. 結論

現時点では少数例の検討ではあるが、CsA 濃度を 900ng/mL 以上に保つという試みは安全に行えることが示唆された。このように、移植後早期の C3 値を高く保つことが、非血縁ドナーからの移植後重症 GVHD 予防に有用か否かを明らかにするためには、症例登録を促進する必要がある。

F. 健康危機情報

該当事項なし。

G. 研究発表

【論文発表】

1. Ohata K, Iwaki N, Kotani T, Kondo Y, Yamazaki H, Nakao S. An Epstein-Barr virus-associated leukemic lymphoma in a patient treated with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for hepatitis-associated aplastic anemia. *Acta Haematol* 127: 96-9, 2012
2. Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, Nakao S, Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Atsuta Y, Sakamaki H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) dramatically improves the patient prognosis: a matched-pair analysis. *Leukemia* 26: 461-4, 2012
3. Espinoza LJ, Takami A, Nakata K, Yamada K, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. Genetic variants of human granzyme B predict transplant outcomes after HLA matched unrelated bone

marrow transplantation for myeloid malignancies.

PLoS One 6: e23827, 2011

【学会発表】

本臨床試験は進行中であるため、学会発表はまた行っていない。

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

造血幹細胞移植(HSCT)患者を対象に、ポリコナゾール(VRCZ)との関連性が疑われる幻覚の発現頻度およびリスク要因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いて、HSCT後にVRCZが開始された患者57名を対象にした。幻視あるいは幻聴の症状を幻覚と定義し、患者背景因子と幻覚発現との関連を評価した。HSCT患者において、VRCZ治療中に幻覚を発現する頻度は約20%と、添付文書に記載されている6%よりも高頻度であった。VRCZ開始後幻覚発現までの期間中央値は3日であり、幻覚はVRCZ投与初期に発現する傾向にあり、重篤な症状は認めなかった。また、オピオイド併用が、VRCZ治療における幻覚発現の独立したリスク因子であることが明らかとなった。

A. 研究目的

侵襲性アスペルギルス症(IA)などの深在性真菌症は、免疫不全患者における致死的な感染症として注目されている。現在、IAは、造血幹細胞移植(HSCT)後の感染症による死亡の主要な原因である。IA診断後の1年死亡率は70~93%と報告されており、極めて予後不良である。

ポリコナゾール(VRCZ)は、幅広い抗真菌スペクトルを有するアゾール系抗真菌薬である。VRCZは、米国感染症学会(IDSA)ガイドラインにおいて、IAの初期治療の第一選択肢として推奨されている。一方、VRCZは肝代謝酵素を介した薬物相互作用の多さ、および代表的な副作用として肝障害、視覚異常、羞明、皮疹の発現など临床上注意すべき点が多い薬剤である。従って、HSCT患者に対してVRCZを投与する際には、様々な薬剤が投与されている状況下でVRCZ併用となることから、薬物相互作用の影響などにより、副作用の重症度や頻度は、これまでに報告されているものと異なる可能性は十分にあると考えられる。

VRCZによる副作用として、幻覚に関する報告がある。幻覚は、発現頻度の高い羞明や視覚異常と混同されやすく、正確な認識に基づく評価と対応が求められる。添付文書における副作用報告の根拠となっている国内第Ⅲ相臨床試験によると、羞明や視覚異常の発現頻度は約25%と高く、羞明や視覚異常は添付文書の警告の項目において、明確に注意喚起されている。一方、幻覚の発現

頻度は6%と低く、その他の副作用の項目に記載されているのみである。しかし、日常臨床では、VRCZ治療中に幻覚症状を訴えるHSCT患者に出くわすことがときどきあり、添付文書に記載されている頻度とは異なる印象を受ける。

VRCZによる幻覚発現割合を報告しているいくつかの文献によると、幻覚発現割合は4%~17%と報告されている。Study designやstudy populationの違いに伴い発現頻度に違いがあるものの、ある一定の割合で幻覚が起こり得ることを裏付けている。しかし、HSCT症例を対象に、VRCZ治療に関連した幻覚について調査した報告はない。また、VRCZ治療に伴う幻覚発症のリスク要因は明らかになっていない。

そこで、本研究では、HSCT症例を対象にVRCZとの関連性が疑われる幻覚の発症頻度を明らかにすること、および幻覚発症のリスク要因を探索することを目的とした。

B. 研究方法

対象者

2007年7月から2010年9月の期間に、国立がん研究センター中央病院においてHSCTを施行した患者のうち、入院期間中に深在性真菌症と診断あるいは臨床的に疑われ、VRCZ投与が開始された患者57名(男性42名、

女性 15 名；年齢中央値 55 歳)を対象とした。深在性真菌症の発症予防目的に VRCZ が投与されている患者は、本研究の対象者から除外した。VRCZ 投与開始日から 14 日間を経過観察期間とし、幻覚を疑う症状発現の有無について診療録を用いて後方視的に調査した。診療録より、VRCZ の投与経路、用法・用量、Loading dose の有無、および移植後 VRCZ が開始されるまでの期間を調査し、患者の基礎特性として、年齢、性別、疾患、移植前処置、ドナーおよび幹細胞源、および VRCZ 開始した時点で併用されている薬剤（オピオイド、プロトンポンプ阻害(PPI)薬)を調査した。また、生化学データとして、総コレステロール、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、およびアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)を調査した。

幻覚の定義

幻視および幻聴の症状を幻覚と定義した。Zonios らの報告(Clin Infect Dis. 2008; 47: 37-e10.)に示されている症状を参考にして、診療録より幻視および幻聴の症状の有無を判断した。

統計解析

まず、幻覚の発現割合および VRCZ 開始してから幻覚を発現するまでの期間中央値を算出した。

続いて、全対象者を幻覚発現群と非発現群の 2 群に分類して、2 群間において患者背景因子の比較を行った。このとき、連続変数に対して Student's *t* test あるいは Mann-Whitney *U* test を必要に応じて用いた。カテゴリ変数に対して χ^2 -test あるいは Fisher's exact test を必要に応じて用いた。

最後に、ロジスティック重回帰分析により、幻覚発現の関連要因を評価した。幻覚発現のリスクの補正オッズ比および 95%信頼区間(CI)は、独立変数になり得る因子（年歳、性別、VRCZ の維持用量、Loading dose、オピオイド併用、PPI 薬併用、および ALT）を用いて決定した。

全ての統計分析は、Windows 版の SPSS software version 11.0 (SPSS Inc. , Chicago, Illinois, USA) を用いて行われた。統計学的有意性に関しては、危険率 5%未満 ($P < 0.05$) を以って有意とみなすこととした。

<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

患者背景

対象患者 57 名において、年齢中央値は 55 歳(範囲: 19-67)、男性/女性は 42 名/15 名、白血病/リンパ腫の患者は 22 名/24 名、骨髄破壊的前処置を受けた患者は 23 名、非血縁骨髄移植を受けた患者は 37 名と移植ソースの中で最も多かった。VRCZ の投与方法に関して、Loading dose が実施されたのは 29 名、維持投与量中央値 6.0 mg/kg/day(範囲: 3.4-9.0)、初回に静脈投与にて開始されたのは 22 名であった。移植後 VRCZ 開始までの期間中央値は 70 日(範囲: 0-3713)であった。オピオイドが併用された患者は 19 名、PPI が併用された患者は 31 名であった。

幻覚の発現割合・時期および転帰

幻覚を認めたのは 11 名(19.3%)であった。11 名のうち幻視のみを認めたのは 7 名、幻聴のみは 1 名、幻視・幻聴を同時に認めたのは 3 名であった。VRCZ 開始後幻覚発現までの期間中央値は 3 日(範囲: 1-11)であった。

幻覚発現患者 11 名の転帰について、症状が自然消失した患者は 7 名、VRCZ が中止となった患者は 1 名、抗精神病薬やオピオイドの減量・中止となった患者は 3 名であった。

幻覚発現のリスク因子

幻覚発現群と非発現群の 2 群間で患者背景因子の比較を行ったところ、幻覚発現群では、非発現群に比べてオピオイド併用割合が高かった(63.6 vs. 26.1%, $P=0.018$)。その他の背景因子では、明らかな有意差は認めなかった。ロジスティック重回帰分析より、オピオイド併用は、年歳、性別、VRCZ の維持用量、Loading dose、オピオイド併用、PPI 薬併用、および ALT と独立して

幻覚発現と有意な関連を示すことが明らかとなった(補正オッズ比 14.6; 95%CI 1.47-144.8, P=0.022)。

D. 考察

本研究より、HSCT 患者において VRCZ 治療中に幻覚を発現する頻度は約 20%であり、オピオイドの併用は幻覚発現のリスク因子であることが示唆された。

VRCZ による幻覚発現割合は、これまでに複数報告されているものの、HSCT 患者を対象にした報告はなく本研究が初めての報告となる。本邦では、深在性真菌症と診断された、あるいは強く疑われた患者を対象に行われた国内第Ⅲ相臨床試験において幻覚発現割合は 6%と報告されている。この報告と比較すると、本研究の幻覚発現割合は高頻度である。この頻度の違いは、本研究と国内第Ⅲ相臨床試験の対象者の違いを反映しているものと考えられる。国内第Ⅲ相臨床試験では、全対象者 100 名のうち HSCT 患者は 7 名のみであった。HSCT 患者において VRCZ 治療が開始される際には、幻覚が起こり得ることを認識しておく必要があると考える。

本研究において、VRCZ 治療中に発現した幻覚は、VRCZ 投与初期に発現する傾向にあり、重篤な症状は認めなかった。この特徴は、これまでの報告(Clin Infect Dis. 2008; 47: e7-e10., Int J Hematol. 2008; 88: 3-6.)とほぼ同様である。本研究で認められた VRCZ による幻覚の特徴としては、患者自身が幻覚が生じていることを明確に認識しており、VRCZ の投与を継続しても自然に症状が消失する傾向がある点である。

本研究において、オピオイド併用が、VRCZ 治療における幻覚発現の独立したリスク因子であることが示唆された。これまでに VRCZ による幻覚が発現するリスク因子を明らかにした先行研究はない。本研究の結果を裏付ける研究報告はなく、発症機序は不明ではあるが、臨床的に重要な知見と考える。オピオイドと VRCZ はともに中枢へ移行する薬剤であることから、併用することにより中枢にて何らかの相互作用が生じる結果、幻覚が誘発されやすくなるのではないかと推察する。本研究では、症例数が少ないことから、モルヒネとフェンタニルで VRCZ 治療における幻覚発現のリスクに違いがあるかどうかは検証できなかった。この点は、是非今後の検討課題としたい。

本研究の limitation として、対象者における VRCZ

の血中濃度を得ることができず、VRCZ の血中濃度と幻覚発現との関連を評価することができなかった点が挙げられる。Zonis らは、幻覚が発症した 6 例のうち 5 例は、VRCZ のトラフ濃度(Cmin)が $>5 \mu\text{g/mL}$ と過剰暴露されていたことを報告している。この報告は、VRCZ の血中濃度が高い場合、幻覚発現リスクが上昇する可能性を示しているだろう。また一方で、VRCZ は主に CYP2C19 にて代謝される。したがって、薬物相互作用や CYP2C19 の遺伝多型にて血中濃度は変動しやすいことが知られている。以上のことから、VRCZ の血中濃度と幻覚発現との関連について検証すべきと考える。

E. 結論

本研究より、HSCT 患者において VRCZ 治療後に幻覚を発現する頻度は、添付文書に記載されている 6%という報告よりも高頻度で、約 20%であることが示された。VRCZ の特徴的な副作用として、羞明、霧視、視覚異常が有名であるが、HSCT 患者においては、幻覚もけっして無視できない副作用であることが示唆された。したがって、我々は、HSCT 後に VRCZ が開始される患者に対して副作用の情報提供を行う際に、羞明、霧視、視覚異常についてだけでなく幻覚についても言及する必要があると考える。

また、本研究より、オピオイドの併用は VRCZ 治療中における幻覚発症のリスク要因であることが示された。HSCT 患者において頻発する口腔粘膜障害は、耐え難い疼痛を引き起こすことから、オピオイドが使用されるケースは多い。したがって、オピオイド使用時に VRCZ が開始される場合、我々は幻覚が生じ得る可能性を念頭におき、繊細な副作用モニタリングを行う必要があると考える。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 研究発表

【学会発表】

- 津下 真裕美, 渡部 大介, 小井土 啓一, 牧野 好倫, 横手 信昭, 福田 隆浩, 山本 弘史.
『造血幹細胞移植患者におけるポリコナゾールとの関連性が疑われる幻覚の発症頻度及びリスク要因に関する後ろ向き調査』

第 21 回日本医療薬学会 (2011.10 神戸)

2. 渡部 大介, 津下 真裕美, 小井土 啓一, 横手 信昭,
清水 研, 黒澤 彩子, 金 成元, 山下 卓也, 平家 勇
司, 森 慎一郎, 福田 隆浩, 山本 弘史.

『ポリコナゾールを投与された造血幹細胞移植患者
の幻覚の発現頻度及びリスク要因に関する後ろ向き
調査』

第 34 回日本造血細胞移植学会 (2012.2 大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 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 』

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。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、本年度も継続してテスト投与によるAUCの計算をして個人差を見極めるスクリーニングの意義を検討した。実際には、従来報告されている代謝経路の遺伝子多型の頻度が低く、スクリーニングとして試験投与によるAUC観察の効率は低いと判断せざるをえない結果であった。しかしながら、造血細胞移植患者では患者背景が多様で、代謝酵素の遺伝子多型と血中濃度・AUCとの関係を多面的に検討して危険予測因子を決定することの意義は大きく、既報の遺伝子多型に限定しない検討が重要であると考えられた。

A. 研究目的

造血器腫瘍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。しかし、造血細胞移植術に関連する手法の多くは臨床症例蓄積で経験的に確立されてきたものである。その代表とも言え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ため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、既存のブスルファン製剤の造血細胞移植時の投与方法がいかにか非現実的なものかわかる。それを

解決するために長年製剤ではない試薬のブスルファンが臨床的に利用されてきた。古くから知られている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。

ブスルファンと同様に移植前の大量化学療法に使用されるシクロフォスファミドも心毒性が知られている薬剤である。220~240mg/kg投与すれば確実に心筋障害で死亡するとされるシクロフォスファミドは、小児例では200mg/kgを投与することが多い。しかも、シクロフォスファミドはブスルファンと薬物代謝経路が類似しており、同日併用投与は禁忌とされている。つまり、同じ患者がブスルファンとシクロフォスファミドの致死毒性に暴露される可能性がある。

造血細胞移植の前処置を科学的に確立することを目的に、注射用ブスルファンの薬物動態を小児患者で検討するとともに、合併症頻度が高くなる高AUC症