

201221017A

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 24 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 25 年 (2013 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 24 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 25 年 (2013 年) 3 月

【 目 次 】

I. 総括研究報告

- P1～4 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

- P5～8 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』

- P9～11 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』

- P12～14 渡部 大介 / 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 森 慎一郎 / 聖路加国際病院
『抗ヒト胸腺グロブリン製剤を用いた至適な移植前処置法の開発』

- P24～26 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』

- P27～28 松元 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』

- P29～31 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 P32～50

- IV. 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の重要な要素である移植前処置、移植片対宿主病（GVHD）管理、合併症治療において用いられる移植前処置薬、免疫抑制薬、合併症治療薬の至適な使用方法を開発するため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、上記薬剤に関する臨床試験及び薬物動態試験を実施し、以下に示す研究成果を得た。

1. 移植前処置薬に関する臨床試験及び薬物動態試験

わが国における静注ブスルファン製剤の1日1回投与方法の有効性と安全性を検討する二つの臨床第II相試験（UMIN9762, UMIN9766）及びブスルファンの薬物動態試験（UMIN9767, 9769）を実施中である。また、日本造血細胞移植学会の登録データを用いた後方視的研究にて、急性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植において、静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置の治療成績が、従来から用いられている移植前処置とほぼ同等であることを示した。

高齢者における薬物動態試験にて、55歳以上の高齢者におけるブスルファンの体内動態が若年者とほぼ同等であることを示した。更に、移植前処置におけるメルファランの至適使用方法の開発を目指した臨床試験を計画した。

小児においては、移植前処置におけるブスルファンの試験投与による薬物動態解析とglutathione S-transferaseの遺伝子多型の解析を用いた安全性の確立を検討する臨床試験を実施している。また、小児の移植前処置におけるシクロフォスファミドの臨床薬物動態試験を計画した。

2. 免疫抑制薬に関する臨床試験及び薬物動態試験

同種造血幹細胞移植後のGVHD管理において主たる役割を果たすシクロスポリンとタクロリムスの至適使用方法の開発を目指した臨床試験及び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回投与方法において、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多施設共同臨床試験を完遂した。

タクロリムス持続静注から経口徐放製剤1日1回投与への切り替え方法を検討する臨床薬物動態試験にて、経口徐放製剤が持続静注と同等のAUCを得るためには、経口投与時の最低血中濃度が7.5ng/mL以上必要であるという結果を得た。これに基づき、タクロリムス持続静注から経口徐放製剤1日1回投与への至適な切り替え方法を開発する多施設共同臨床試験を計画した。

血縁ドナーからのHLA半合致移植における重症GVHDの適切な管理を目指し、移植後にシクロフォスファミドを用いたGVHD予防法によるHLA半合致移植を開発する臨床試験プロトコル（UMIN9374）を作成し、症例集積を開始した。

3. 合併症治療薬の薬物相互作用と至適使用方法の検討

同種造血幹細胞移植において感染症は最も重要な合併症の一つである。同種造血幹細胞移植症例において深在性真菌症治療に用いられたボリコナゾールに関連する幻覚の発症頻度が約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を明らかにした。また、同

種造血幹細胞移植症例におけるバンコマイシンの体内動態が、従来推奨されているノモグラムと合致しないことを示した。

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であり、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実施中である。

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、そ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。成人急性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植の治療成績の後方視的に検討した。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。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。HLA半合致移植における適切なGVHD管理を目指した移植後シクロフォスファミドを用いたGVHD予防法の検討を行った。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。また、同種造血幹細胞移植症例におけるバンコマイシンの体内動態について検討した。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. 日本造血細胞移植学会の登録データを後方視的に解析し、急性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植における静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置の治療成績を検討した。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。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。
2. 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。
3. 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。同種造血幹細胞移植後にバンコマイシンを投与した患者を対象として薬物動態解析を実施した。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

1. 日本造血細胞移植学会の登録データを用いた成

人急性骨髄性白血病に対する骨髄破壊的移植前処置を用いた同種造血幹細胞移植 5251 例の後方視的解析では、多変量解析にて、静注ブスルファン製剤とシクロフォスファミドによる移植前処置は、シクロフォスファミドと全身放射線照射による移植前処置に比して、再発には有意差を認めないが非再発死亡は有意に低下し、全生存割合には有意差を認めないことが示された。また、成人急性骨髄性白血病に対する骨髄非破壊的移植前処置を用いた同種造血幹細胞移植 1743 例の後方視的解析では、多変量解析にて、リン酸フルダラビンと静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置は、リン酸フルダラビンとメルファランを用いた移植前処置に比して、再発は有意に増加するが非再発死亡は有意に低下し、全生存割合には有意差を認めないことが示された。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。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 回投与法に関する前方視的試験については、15 例の登録をもって終了し、急性 GVHD 予防効果について解析中である。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。
- 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。バンコマイシンの薬物動態解析の結果、Matzke ののモグラムが移植後患者には必ずしも当てはまらないことを明らかにした。

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、いくつかの薬剤においては、本研究班の成果を基にして、薬剤添付文書の改訂について検討が開始されていることなどから、本研究班の成果は、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方法が、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】

- Hanajiri R, Ohashi K, Hirashima Y, Kakihana K, Kobayashi T, Yamashita T, Sakamaki H, Akiyama H. Second allogeneic transplantation for relapsed acute leukemia after initial allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pathol Oncol Res.* 18(4): 1003-8, 2012.
- Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Yamashita T, Moriuchi Y, Ago H, Takeuchi J, Nakamae H, Taguchi J, Sakura T, Takamatsu Y, Waki F, Yokoyama H, Watanabe M, Emi N, Fukuda T. Prognosis of acute myeloid leukemia harboring mmosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission. *Haematologica.*

97(6): 915-8, 2012.

- 3) 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): 11-6, 2012.

【学会発表】

- 1) Takuya Yamashita, Takahiro Fukuda, Kazuteru Ohashi, Shuichi Taniguchi, Yasuo Morishima, Tokiko Nagamura, Hisashi Sakamaki, Yoshiko Atsuta, Akiyoshi Takami. Clinical outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation with iv busulfan for AML. The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Kyoto, 2012.
- 2) Takuya Yamashita, Takahiro Fukuda, Shuichi Taniguchi, Kazuteru Ohashi, Saiko Kurosawa, Yasuo Morishima, Tokiko Nagamura, Hisashi Sakamaki, Yoshiko Atsuta, Akiyoshi Takami. Intravenous Busulfan-Based Myeloablative Conditioning is Comparable to TBI-Based Regimen in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Recipients with Acute Myeloid Leukemia: A Nationwide Retrospective Study from the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The 54th ASH Annual Meeting, Atlanta, 2012.
- 3) 山下卓也, 大橋一輝, 谷口修一, 福田隆浩, 金森平和, 森島泰雄, 長村登紀子, 坂巻壽, 熱田由子, 高見昭良. 急性骨髄性白血病に対する静注ブスルファン製剤を用いた骨髄破壊的同種造血幹細胞移植の臨床成績: 成人急性骨髄性白血病 Working Group による後方視的検討. 第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢), 2013.
- 4) 山下卓也, 谷口修一, 福田隆浩, 小川啓恭, 森島泰雄, 長村登紀子, 坂巻壽, 熱田由子, 高見昭良. 急性骨髄性白血病に対する静注ブスルファン製剤を用いた骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の臨床成績: 成人急性骨髄性白血病 Working Group による後方視的検討. 第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢), 2013.

- 5) Takuya Yamashita, Kazuteru Ohashi, Shuichi Taniguchi, Takahiro Fukuda, Heiwa Kanamori, Yasuo Morishima, Tokiko Nagamura-Inoue, Hisashi Sakamaki, Yoshiko Atsuta, Akiyoshi Takami. Clinical Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Intravenous Busulfan-Based Myeloablative Conditioning for Acute Myeloid Leukemia: A Nationwide Retrospective Study from the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The 39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, London, 2013.
- 6) Takuya Yamashita, Shuichi Taniguchi, Takahiro Fukuda, Hiroyasu Ogawa, Yasuo Morishima, Tokiko Nagamura-Inoue, Hisashi Sakamaki, Yoshiko Atsuta, Akiyoshi Takami. Clinical Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Intravenous Busulfan-Based Reduced-Intensity Conditioning for Acute Myeloid Leukemia: A Nationwide Retrospective Study from the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The 39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, London, 2013.

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) 製剤の高齢者に対する有用性が明らかとなる一方、生着不全を完全には克服できないなどの問題点が明らかとなった。本邦で繁用される melphalan を含む移植前治療について、毒性を中心に後方視的解析を行った。melphalan を含む移植前治療を行った 47 名の AML/MDS 患者を対象とした。89%で好中球の生着が得られた。しかしながら、移植後 30 日までに Grade III 以上の下痢が 35 名 (74%) と高率であった。一方で口内炎は重症化せず、ivBu を含む移植前治療と対照的であった。Melphalan を含む移植前治療は、ivBu と比べて生着率が良好である一方、下部消化管毒性が高く、この毒性を規定する因子を明らかにする前向き
の melphalan の PK 研究の実施が必要である

A. 研究目的

静注 Busulfan 製剤 (ivBu) を用いた移植前治療の高齢者への適応に関しての研究をこれまで実施し、PK 上も若年者と同等であり、許容できる移植前治療であるとの成果を上げることができた。一方、ivBu を用いた移植前治療では、ホスト細胞による免疫学的拒絶による生着不全の事例が発生することも報告され、これまで特に本邦の臍帯血移植で多く用いられてきた melphalan の必要性が依然高いことも明らかになってきた。そこで、melphalan を用いた移植前治療の問題点を検討し、問題点を把握し、成績のさらなる向上のために必要な点を明らかにすることを目的とした後方視的研究を実施した。

B. 研究方法

虎の門病院で 2002 年 2 月～2006 年 12 月の間に虎の門病院で fludarabine 125 mg/m² + melphalan 80 mg/m² + TBI 4 Gy に移植前治療を用いて臍帯血移植を行った急性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群の患者 47 名を対象に、治療成績に関して、特にその毒性に注目して解析した。

<倫理面への配慮>

院内 IRB 承認の下実施された。本研究は後方視的研究であり、厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針に則って実施された。対象患者の個人情報

は、データ取得後直ちに暗号化がなされ、当該研究者によって厳重に管理された。

C. 研究結果

1) 登録患者背景：男性 30 名、女性 17 名で、年齢中央値が 59 (17-68) 歳であった。AML が 17 名、MDS が 30 名であった。36 名 (77%) が疾患が高リスクの状態、芽球比率が 20%を超えた例が 15 名 (32%) であった。移植臍帯血は総有核細胞数の中央値が $2.4 \times 10^7/\text{kg}$ (範囲, 1.8-4.2)、CD34⁺細胞数の中央値が $0.6 \times 10^5/\text{kg}$ (範囲, 0.2-1.8) であった。39 名 (84%) でドナー・レシピエント間の HLA は 2 抗原不一致であった。GVHD 予防は cyclosporine A 単独が 17 名、tacrolimus 単独が 30 名であった。

2) 移植後成績：好中球の累積回復率は 89%であった。生着までの期間は 20 (14-38) 日であった。生存者観察期間中央値が 1011 日 (範囲, 275-1834) の時点で、23 名が死亡した。7 名は再発による原病死で、16 名は非再発死亡 (5 名が GVHD、4 名が感染症、3 名が間質性肺炎、2 名が多臓器不全、そして 2 名が中枢神経合併症) であった。3 年時点での累積治療関連死亡は 32%、同累積再発率は 25%であった。3 年全生存率・無白血病生存率はそれぞれ 51%・42%であった。

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、下痢が実に 35 名 (74%) と高率であった。発熱性好中球減少症を中心とする感染症は 44 名 (94%) に認められた。口内炎が grade II が 1 名のみで、ivBu を含む移植前治療より低率であった。

D. 考察

高齢者を含む急性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群の患者に対して、melphalan 80 mg/m² を含む移植前治療は、高い生着達成率と比較的良好な生存率が得られる一方で、2/3 以上の患者で下部消化管毒性が認められた。治療関連死亡も 16 名と高く、その約 1/3 は GVHD であった。消化管毒性は、消化管内の細菌の血中への translocation の誘因となり、その後の GVHD の重症化にも関与することが言われており、melphalan を含む移植前治療にとって、安全性を高める為に毒性発現のメカニズムを明らかにする必要性が示された。文献的には、melphalan のけクリアランスは、腎機能に影響されないとの報告がある一方で (Tricot G, et al. Clin Cancer Res 1996)、腎機能低下患者では、粘膜炎や肺障害の合併頻度が高いことが報告されており (Badros A, et al. BJH 2001)、melphalan の PK を前向き研究として実施し、毒性発現との関連と、PK に影響する因子 (腎機能など) を同定する必要性が改めて認識された。

E. 結論

ivBu を含む移植前治療に対して、melphalan を含む前治療は生着率において ivBu を凌駕する一方、下部消化管毒性が高い可能性が示された。今後 melphalan の PK を前向きに研究し、影響する因子の同定を行う必要がある。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Uchida N, Yamamoto H, Taniguchi S. Umbilical cord blood transplantation in adults: An update and future prospects. J Hematopoietic Cell Transplantation. 2013; 2(1):1-11.

2) Sawa N, Ubara Y, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hoshino J, Suwabe T, Uchida N, Wake A, Taniguchi S, Takaichi K. Direct hemoperfusion with a polymyxin B column versus vasopressin for gram negative septic shock : a matched cohort study of the effect on survival. Clin Nephrol. 2012 Dec 20. [Epub ahead of print]

3) Matsuno N, Yamamoto H, Watanabe N, Uchida N, Ota H, Nishida A, Ikebe T, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Izutsu K, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Nakauchi H, Taniguchi S. Rapid T-cell chimerism switch and memory T-cell expansion are associated with pre-engraftment immune reaction early after cord blood transplantation. Br J Haematol. 2012 Nov 1. doi: 10.1111/bjh.12097. [Epub ahead of print]

4) Kanda J, Ichinohe T, Kato S, Uchida N, Terakura S, Fukuda T, Hidaka M, Ueda Y, Kondo T, Taniguchi S, Takahashi S, Nagamura-Inoue T, Tanaka J, Atsuta Y, Miyamura K, Kanda Y. Unrelated cord blood transplantation vs related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. Leukemia. 2012 Jul 18. doi: 10.1038/leu.2012.203. [Epub ahead of print]

5) Usuki K, Kurosawa S, Uchida N, Yakushiji K, Waki F, Matsuishi E, Kagawa K, Furukawa T, Maeda Y, Shimoyama M, Ago H, Yamano Y, Yano S, Fujishima N, Takamatsu Y, Eto T, Hidaka M, Matsuoka H, Fukuda T. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation and Chemotherapy as Postremission Treatment in Non-M3 Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012 Dec; 12(6): 444-51.

6) Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Kanamori H, Usuki K, Kobayashi T, Watanabe M, Nagafuji K, Yano S, Nawa Y, Tomiyama J, Tashiro H, Nakamura Y, Fujisawa S, Kimura F, Emi N, Miura I, Fukuda T. Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated hematopoietic cell

transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012 Sep 3. doi: 10.1038/bmt.2012.159. [Epub ahead of print]

7) Araoka H, Fujii T, Izutsu K, Kimura M, Nishida A, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Uchida N, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in hematologic malignancy. *Transpl Infect Dis*. 2012 Aug; 14(4): 355-63.

8) Kimura M, Araoka H, Uchida N, Ohno H, Miyazaki Y, Fujii T, Nishida A, Izutsu K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. *Cunninghamella bertholletiae* pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation. *Med Mycol*. 2012 Ma; 50(4): 412-6.

2. 学会発表

1) 内田直之. 造血器悪性疾患に対する至適移植前治療の開発～less toxic myeloablative regimen～ WS2-3 第34回日本造血細胞移植学会 大阪.

2) 杉尾健志, 田矢祐規, 山本久史, 太田光, 西田彩, 池邊太一, 石綿一哉, 辻正徳, 森有紀, 内田直之, 伊豆津宏二, 米山彰子, 牧野茂義, 谷口修一. 臍帯血移植後に T315I 陰性クローンが再発した T315I 陽性 CML の 2 例. YS1-1 第34回日本造血細胞移植学会 大阪.

3) 森有紀, 田矢祐規, 太田光, 西田彩, 池邊太一, 石綿一哉, 辻正徳, 山本久史, 内田直之, 伊豆津宏二, 米山彰子, 牧野茂義, 谷口修一. 臍帯血移植後の深在性真菌感染症予防における Micafungin 150mg の臨床学的有用性と薬物動態の評価. OS1-091 第34回日本造血細胞移植学会 大阪.

4) 成田円, 内田直之, 山本久史, 辻正徳, 森有紀, 石綿一哉, 西田彩, 池邊太一, 太田光, 和気敦, 谷口修一. 造血幹細胞移植における移植コーディネーター (移植 Co) の役割. OS2-046 第34回日本造血細胞移植学会 大阪.

5) 梶大介, 松野直史, 山本久史, 高木伸介, 内田直之, 伊豆津宏二, 大田泰徳, 谷口修一, 和気敦. 巨脾と肺胞隔髄外造血を伴い急性白血病に移行した高齢 (75 歳) の慢性骨髄増殖性疾患に対する

HLA 部分不一致母子間末梢血幹細胞移植の経験. PS-B-084 第34回日本造血細胞移植学会 大阪.

6) 太田光, 増岡和宏, 内田直之, 海堀いづ美, 田矢祐規, 西田彩, 柄澤麻里子, 池邊太一, 石綿一哉, 辻正徳, 高木伸介, 山本久史, 松野直史, 森有紀, 伊豆津宏二, 和気敦, 米山彰子, 牧野茂義, 谷口修一. 臍帯血移植における生着不全の検討. WS9-3 第34回日本造血細胞移植学会 大阪.

7) Yamamoto H, Kaihori I, Matsuno N, Ota H, Nishida A, Ishiwata K, Tsuji M, Narita M, Tsuchihashi R, Mori Y, Yamamoto G, Uchida N, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. No impact of donor non-specific anti-HLA antibodies on cord blood transplantation outcomes. OS-1-60 第74回日本血液学会学術集会, 京都.

8) Tsuji M, Wake A, Izutsu K, Nishida A, Ota H, Ishiwata K, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Uchida N, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S. Reduced-intensity cord blood transplantation for relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas. OS-1-136 第74回日本血液学会学術集会, 京都.

9) Nishida A, Ohta H, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto H, Mori Y, Yamamoto G, Uchida N, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I mutated leukemias. OS-1-138 第74回日本血液学会学術集会, 京都.

10) Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Kanamori H, Usuki K, Kobayashi T, Watanabe M, Emi N, Miura I, Fukuda T. Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated HCT. OS-1-147 第74回日本血液学会学術集会, 京都.

11) Kanda J, Ichinohe T, Kato S, Uchida N, Terakura S, Taniguchi S, Takahashi S, Fukuda T, Hidaka M, Nagamura-Inoue T, Tanaka J, Atsuta Y, Miyamura K, Kanda Y. UCB transplantation vs. related transplantation with HLA 1-AG mismatch in the GVH direction. OS-2-54 第74回日本血液学会学術集会, 京都.

12) Asano-Mori Y, Ishiwata K, Ikebe T, Sugio K, Kaji D, Ota H, Nishida A, Tsuji M, Yamamoto H, Yamamoto G, Uchida N, Izutsu K, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Significant impact of early immune reaction on HHV-6 encephalitis after cord blood transplantation. OS-2-58 第74回日本血液学会学術集会, 京都.

13) Kaji D, Yamamoto H, Ota Y, Taya Y, Nishida A, Ota H, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto G, Mori Y, Uchida N, Izutsu K, Yoneyama A, Makino S, Wake A, Taniguchi S. No case matching criteria of “cord colitis syndrome” in 446 cases of uCBT at Toranomon Hospital. OS-2-65 第74回日本血液学会学術集会, 京都.

14) Fukuta M, Nishida A, Yamamoto H, Ohta Y, Ohta H, Ishiwata K, Tsuji M, Mori Y, Yamamoto G, Uchida N, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Thrombotic microangiopathy (TMA)-like colitis by dasatinib in acute lymphoblastic leukemia. PS-1-118 第74回日本血液学会学術集会, 京都.

15) Ota H, Yamamoto H, Takanashi M, Kaji D, Nishida A, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto G, Mori Y, Izutsu K, Uchida N, Wake A, Yoneyama A, Kaibori I, Makino S, Taniguchi S. Long term follow up for anti-HLA antibodies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. PS-1-294 第74回日本血液学会学術集会, 京都.

16) 杉尾健志, 松野直史, 荒岡秀樹, 辻正徳, 山本久史, 内田直之, 森有紀, 伊豆津宏二, 米山彰子, 谷口修一, 和気敦. 非寛解 AML への同種移植後早期発症した MDRP 肺炎 / 菌血症に対するコリスチン・アズトレオナム併用療法の奏効例. PS-1-308 第74回日本血液学会学術集会, 京都.

17) Asano-Mori Y, Ishiwata K, Ikebe T, Ota H, Nishida A, Tsuji M, Yamamoto H, Uchida N, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Prophylactic Foscarnet and Suppression of Pre-Engraftment Immune Reaction Are Essential to Overcome the Development of HHV-6 Encephalitis From the Experience of 496 Adult Cord Blood Transplants in

Toranomon Hospital. Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, GA.

18) Uchida N, Masuoka K, Ota H, Nishida A, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Izutsu K, Taniguchi S. Promising outcome for patients with AML-MRC following cord blood transplantation; is induction chemotherapy before transplant necessary ? Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, GA.

19) Tsuji M, Ota H, Nishida A, Ishiwata K, Yamamoto H, Yamamoto G, Asano-Mori Y, Uchida N, Izutsu K, Masuoka K, Wake A, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S. Entecavir is safe and effective as prophylaxis for reactivation of hepatitis B virus in allogeneic transplant recipients with chronic or resolved viral hepatitis B infection. Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, GA.

20) Ishiwata K, Ota H, Nishida A, Tsuji M, Yamamoto H, Yamamoto G, Asano-Mori Y, Uchida N, Izutsu K, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S. Impact of HLA haplotype matching on engraftment in reduced intensity cord blood transplantation. Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, GA.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし。

『免疫抑制剤投与方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

同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（graft-versus-host disease; GVHD）予防におけるシクロスポリン（CsA）の至適投与方法確立のため、多施設共同臨床試験「非血縁者間同種造血幹細胞移植における血中濃度モニタリングを指標とした CsA による急性 GVHD 予防法の検討」を実施した。対象は骨髄破壊の前処置後に骨髄バンクドナーから移植を受けた造血器悪性腫瘍例。本試験では、3 時間点滴後の血中濃度（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 以上の急性 GVHD 発症率とした。2009 年 12 月より症例登録を開始し、2013 年 3 月までに 16 例の登録があった。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 年間経過観察した上で解析する予定である。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植における移植片対宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）の予防には、CsA+メトトレキサートが有用であることは既に確立されている。しかし、実際の臨床現場では、シクロスポリンの具体的な投与方法は標準化されておらず、各施設の経験に基づいて行われている。このため、必ずしも至適な方法で CsA が投与されているわけではない。

腎移植や肝移植などの臓器移植領域では、CsA 内服後 2 時間の血中濃度（C2）を高く保つことが、拒絶の抑制に有用であ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、CsA の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る。

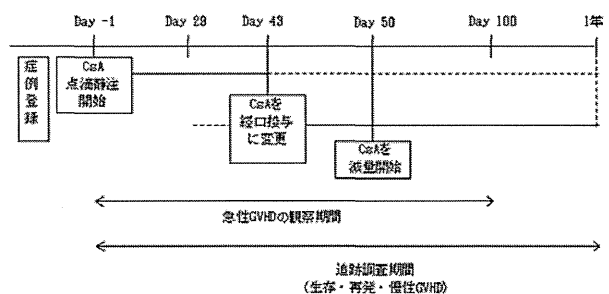
この問題を明らかにするために、われわれは、先に臨床試験「同種造血幹細胞移植における CsA 至適投与方法に関する検討を行うための多施設共同臨床試験」を実施した。この試験では、CsA の 3 時間点滴静注 1 日 2 回投与方法で静注開始後 3 時間の CsA 血中濃度（C3）を、HLA 適合血縁者間移植（血縁一致）では 800 ± 100 ng/mL、HLA 不適合血縁者間および非血縁者間移植（血縁一致以外）では 1000 ± 100 ng/mL に設定したが、grade II 以上の急性 GVHD 発症率は血縁一致（55 例）で 25.8%、血縁一致以外（35 例）で 56.8%と、血縁一致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結果、移植後 day 11~42 までの C3 の平均値が実際には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 回投与方法で投与開始から 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

a. 研究概要



b. 試験デザイン：非盲検多施設共同臨床試験（オープン試験）

c. 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
- 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
- d. 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。
- e. GVHD 予防法：CsA と短期メトトレキサート(methotrexate, MTX)の併用とする。

f. CsA の投与法

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。

トランプ値による用量調節は特に規定しないが、トランプ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。

g. 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

h. 副次的評価項目：

- ① 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

(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、文書で同意を得、診療録に保存した。

患者登録は、匿名化された登録番号を用いて行った。なお、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、同年 12 月より登録を開始した。2013 年 3 月現在、16 例の登録が得られた。登録された症例の一覧を表 1 に示す。

【表 1】登録症例一覧

症例登録番号	年齢/性	登録日	診断名	疾患の状態	ドナー*
C001	49/男	2009/12	AML	2nd CR	①
C002	49/女	2009/12	CMML	—	①
C003	54/男	2010/4	AML	non-CR	①
C004	29/男	2010/9	AML	CR	①
C006	40/女	2011/1	AML	CR	①
C007	45/男	2011/1	AML	2nd CR	①
C008	49/男	2011/2	ML**	CR	①
C009	40/男	2011/4	MDS	CR	①
C010	51/女	2011/4	AML	CR	①
C011	43/男	2011/4	AML	CR	③
C012	44/女	2011/4	ALL	CR	①
C013	35/男	2011/8	AML	CR	①
C014	29/男	2011/10	ALL	2nd CR	①
C015	50/男	2012/1	ML	CR	①
C018	35/男	2012/10	AML	CR	①
C019	55/女	2013/3	ALL	CR	①

*ドナーの①～③はB-cを参照。

**ML: malignant lymphoma

年齢の中央値は45才(29～55)。男女比は12:4。AMLが9例、ALLが3、MDSが1例、CMMLが1例、悪リンパ腫が2例であった。1例を除いてHLA-A,B,C,DRの遺伝子座適合ドナーからの移植であった。

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し、治療成績の解析を行う予定である。

先の臨床試験では目標血中濃度の上・下限100ng/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。本試験では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。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Morishima Y, Fukuda T, Koderu Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, Nakao S, Japan Marrow Donor P: Recipient PTPN22 -1123 C/C genotype predicts acute graft-versus-host disease after HLA fully matched unrelated bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 240-246, 2013
- 2) Ishiyama K, Katagiri T, Ohata K, Hosokawa K, Kondo Y, Yamazaki H, Takami A, Nakao S: Safety of pre-engraftment prophylactic foscarnet administration after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 14: 33-39, 2012
- 3) Hosokawa K, Yamazaki H, Mochizuki K, Ohata K, Ishiyama K, Hayashi T, Kondo Y, Sugimori N, Okumura H, Takami A, Nakao S: Successful treatment of Trichosporon fungemia in a patient with refractory acute myeloid leukemia using voriconazole combined with liposomal amphotericin B. *Transpl Infect Dis* 14: 184-187, 2012

2. 学会発表

本臨床試験は進行中であるため、学会発表はまだ行っていない。

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当事項なし。

2. 実用新案登録

該当事項なし。

3. その他

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
渡部 大介 独立行政法人国立がん研究センター中央病院／薬剤部 薬剤師

研究要旨

本年度の研究対象は、造血幹細胞移植(HSCT)後の感染症コントロールにおいて key drug となるバンコマイシン(VCM)及び移植前処置に伴う悪心嘔吐(NV)に対する予防制吐療法である。HSCT 後の血球減少期における VCM の薬物速度論的パラメータと既存(Matzke らの報告)のパラメータを比較したところ、両者は必ずしも一致しないことが示唆された。早期に至適投与法を得るためには、既存のパラメータを用いた投与设计は不十分と考えられる。そのため、VCM の投与量適正化を実現すべく、HSCT 患者を対象にした母集団薬物動態解析の実施を検討している。続いて、移植前処置の代表的なレジメンであるブスルファン/シクロフォスファミド (BU/CY)療法における悪心嘔吐発現状況を調査したところ、現在の予防制吐療法(5-HT3 拮抗薬とデキサメタゾンの併用)では、悪心嘔吐のコントロールは不十分であることが明らかとなった。今後、予防制吐療法の確立・適正化をめざし、従来薬とは作用機序が異なるアプレピタントの併用を含めた予防制吐療法の有効性を評価するための前向き試験を検討している。

A. 研究目的

造血幹細胞移植(HSCT)では、支持療法を巧みにを行い、有害事象や合併症をいかに軽減させるか、あるいは回避させるかが成功の鍵となる。HSCTの代表的な合併症として感染症があげられる。HSCT患者では、移植前処置による皮膚粘膜バリアの障害、留置カテーテル、遷延した好中球減少などの危険因子が存在することから、深刻なグラム陽性菌感染症を誘発するリスクが高い。バンコマイシン(VCM)は、その治療において重要な役割を担っている薬剤の1つである。特に、HSCT後の血球減少期においては、重篤化を回避するために、VCMは、早期かつ確実に有効血中濃度を得ることが重要である。一方で、HSCTでは併用薬剤も多く腎機能への負担がより大きくなるため、腎機能に応じたVCM投与量調節が重要となる。したがって、VCMの至適投与量を得るには、承認用量(1回1gを12時間間隔)通りに投与するのではなく、薬物速度論的パラメータに基づき投与设计を行うことが理想である。しかし、HSCT患者におけるVCMの薬物速度論的パラメータは明確になっていない。現在、国立がん研究センター中央病院(以下、当院)では、Matzkeら (Antimicrob Agents Chemother 1984; 25: 433.)が報告しているパラメータを基に初期投与量を決定して

いる。しかし、予想された血中濃度が実際の測定値と大きく乖離する例も少なからず経験する。そこで、本研究では、HSCT後の血球減少期における VCMの薬物速度論的パラメータを明らかにし、既存(Matzkeらの報告)の薬物速度論的パラメータと比較検討することとした。

次に、化学療法に伴う悪心嘔吐(NV)は、患者のQOLを低下させる要因の1つであり、身体的にも精神的にも治療継続を困難にする。移植前処置では、抗腫瘍効果を高めるため骨髄のDLTを上回る大量の抗がん剤が使用されることから、NVは必発と考えられる。当院では、移植前処置におけるあらかじめ決められた予防制吐療法として、5-HT3拮抗薬とデキサメタゾンを使用している。近年、選択的ニューロキニン1(NK1)受容体拮抗薬であるアプレピタントが登場したこともあり、これらの併用により、高い制吐効果が期待できる可能性が出てきた。そこで、本研究では、今後、予防制吐療法の適正化をめざし、アプレピタントの併用を含む予防制吐療法の有効性を評価するための前向き試験を検討したいと考えている。しかし、現時点でのNV発現状況は明確になっていないことから、今後の予防制吐療法を確立するための基礎資料として、移植前処置の代表的なレジメンであるブスルファン/

シクロフォスファミド(BU/CY)療法における悪心嘔吐発現状況を調査することとした。

B. 研究方法

①『HSCT 患者における VCM の薬物速度論的パラメータに関する研究』

2009年から2010年の2年間に、当院においてHSCT施行から白血球生着までの期間にVCM投与が開始され、投与直前(トラフ)/投与終了1~2時間後(ピーク)の血中濃度測定が行われた96例を対象とした。まず、血中濃度測定値より症例毎のVCM薬物速度論的パラメータ(消失速度定数: $kel(hr^{-1})$, 分布容積: $Vd(L/kg)$, クリアランス; $CL_{VCM}(mL/min)$, 血中濃度曲線下面積: $AUC(\mu g \cdot hr/mL)$)を算出し、本母集団における平均値を求めた。なお、各パラメータは、1コンパートメントモデルに従いSawchuk-Zaske法にて算出した。続いて、Matzke法により推測した血中濃度から求めたAUC(推測AUC)と実測血中濃度から求めたAUC(実測AUC)を比較するため、相関関係の評価した。なお、AUCは直線台形法と対数台形法の組み合わせにより算出した。クレアチニンクリアランス(CL_{Cr})はCockcroft-Gault式により算出した。

②『BU/CY療法における悪心嘔吐の発現状況の調査』

2009年から2011年の3年間に、当院にてBU/CY療法を施行した52例を対象とした。悪心嘔吐発現状況は診療録を用いた後方視的調査により行い、移植日をday0としてday-10からday-1までの10日間を症状観察期間とした。重症度はCTCAE v4.0に基づいたGrade(以下、G)評価とした。また、悪心嘔吐発現の予測因子を探索するために、G2以上の悪心およびG1以上の嘔吐を従属変数としてロジスティック単回帰分析を行った。なお、悪心嘔吐発現の予測因子になり得る因子として、前治療でのNV発現、副作用に対する不安、アルコールに弱い体質、女性、および高齢(≥ 50 歳)と仮定し、これらの因子を独立変数として用いた。

全ての統計分析は、Windows版のSPSS software version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)を用いて行った。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「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『HSCT 患者における VCM の薬物速度論的パラメータに関する研究』

全対象症例96例の患者背景は、自家移植11例/同種移植85例、男性64例/女性32例、年齢中央値46.5歳[範囲:17-69]、体重60.4kg[28.6-96.8]、血清クレアチニン値0.6mg/dL[0.3-1.2]、 CL_{Cr} 123.6mL/min[49.1-229]であった。血中濃度実測値は、ピーク32.8 $\mu g/mL$ [19.2-84.4]、トラフ9.1 $\mu g/mL$ [2.70-41.9]であった。VCM薬物速度論的パラメータについて、 kel は $0.13 \pm 0.05h^{-1}$ (平均 \pm SD)、 Vd は $0.56 \pm 0.12L/kg$ 、 CL_{VCM} は $70.3 \pm 26.1mL/min$ 、AUCは $527 \pm 208 \mu g \cdot hr/mL$ であった。

続いて、Matzke法による推測AUCと実測AUCを比較すると、推測AUCと実測AUCの間に有意な相関が認められた($p < 0.01$)。しかし、相関係数は $r = 0.531$ と強い相関ではなかった。

以上より、HSCT患者におけるVCMの薬物速度論的パラメータは、Matzkeらの報告と必ずしも一致しないことが示唆された。HSCT患者において、Matzkeらが報告しているパラメータを用いたVCMの初期投与設計は、早期に至適投与法を得るには不十分であると考えられる。したがって、VCMの投与量適正化を実現するには、HSCT患者を対象にした母集団薬物動態(PPK)解析を行うことが必要であると考えられる。今後の研究テーマの1つとして、VCMのPPK研究の実施を検討している。

②『BU/CY療法における悪心嘔吐の発現状況の調査』

全対象症例52例の患者背景は、男性35例/女性17例、年齢中央値43歳(範囲:18-55)であり、ドナーは血縁19例/非血縁32例/自家1例、幹細胞ソースは末梢血15例/骨髄37例であった。観察期間全体での悪心重症度はG1:11例、G2:31例、G3:10例。

悪心症状は day-5 以降 50%以上の症例に認められた。最高 G 到達日中央値は day-3 で、88%の症例に悪心の発現を認めた。嘔吐の重症度は G1 : 26 例、G2 : 10 例。嘔吐エピソードは day-5 以降に出現し、最高 G 到達日中央値は day-3 で、54%の症例に嘔吐エピソードを認めた。また、悪心嘔吐発現の予測因子を探索するためのロジスティック単回帰分析の結果、G2 以上の悪心および G1 以上の嘔吐との間に有意な関連をもつ因子は認められなかった。

以上より、BU/CY 療法において、現在の予防制吐療法(5-HT3 拮抗薬とデキサメタゾンの併用)では、悪心嘔吐のコントロールは不十分であることが明らかとなった。BU/CY 療法では、開始後徐々に NV 発現率が上がり、CY 投与時期にピークに達することが示された。CY 投与時期では、88%の症例で悪心、54%で嘔吐が発現している。これは、CY による急性の NV だけでなく、BU による遅発性の NV が関与している可能性がある。NK1 受容体拮抗薬であるアプレピタントは、従来薬とは作用機序が異なり、急性 NV のみならず、遅発性 NV にも有効であることが報告されている。したがって、アプレピタントの併用は、BU/CY 療法において高い制吐効果が期待できる可能性がある。そこで、本研究では、今後、適切な予防制吐療法の開発をめざし、アプレピタントの併用を含めた予防制吐療法の有効性を評価するための前向き試験を検討している。

D. 健康危機情報

該当事項なし

E. 研究発表

【学会発表】

1. 深田英嗣、小井土啓一、渡部大介、齋藤義正、冲中敬二、牧野好倫、横手信昭、山下卓也、福田隆浩、山本弘史。
『造血幹細胞移植の血球減少期におけるバンコマイシン塩酸塩の体内動態』
第 22 回日本医療薬学会 (2012.10 新潟)
2. 西淵由貴子、小井土啓一、渡部大介、牧野好倫、横手信昭、林憲一、山下卓也、福田隆浩。
『移植前処置 ブスルファン/シクロフォスファミド (BU/CY)療法における悪心嘔吐発現状況』
第 35 回日本造血細胞移植学会 (2013.3 金沢)

F. 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
研究分担協力者 西川 拓朗 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科／小児科学分野 助教

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既に 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。一部の症例では、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、本年度も継続して試験投与による 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。また、ブスルファンの主な代謝酵素であるグルタチオン S-トランスフェラーゼ（GST）の遺伝子多型と AUC の関係も検討した。試験投与による本投与時の正確な AUC の予測は困難と判断せざるをえない結果であったが、至適濃度を大幅に外れる症例を事前に予測できる可能性はあると考えられた。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いと考えられた。

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 30 kg の小児では 1 回 30 g 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ことが報告された。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