

厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業

「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 年度第 2 回班会議

平成 25 年 1 月 14 日（月） 13:30～15:00

- 13:30～13:40 (1) 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）
（10 分） 研究の総括
- 13:40～13:50 (2) 内田 直之（国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液科）
（10 分） 課題名「静注 busulfan 製剤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」
- 13:50～14:00 (3) 西川 拓朗（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学 発達成長成育学）
（10 分） （研究分担者：河野 嘉文）
課題名「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」
- 14:00～14:10 (4) 山崎 宏人（金沢大学大学院医学系研究科 医薬保健学域医学類 細胞移植学）
（10 分） （研究分担者：中尾 眞二）
課題名「免疫抑制剤投与法の工夫による至適 GVHD 予防法の確立」
- 14:10～14:20 (5) 渡部 大介（国立がん研究センター中央病院 薬剤部）
（10 分） 課題名「造血幹細胞移植療法に重要な薬剤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」
- 14:20～14:30 (6) 矢野 真吾（東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科）
（10 分） 課題名「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」
- 14:30～14:40 (7) 松元 加奈（同志社女子大学薬学部 医療薬学科 臨床薬剤学研究室）
（10 分） 課題名「薬物血中濃度測定系の開発と薬物体内動態解析の実施」
- 14:40～14:50 (8) 藤 重夫（国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科）
（10 分） （研究分担者：黒澤 彩子）
課題名：「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」
- 14:50～15:00 総合討論・謝辞
（5 分）

山下班 (1) (山下)

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」

課題番号： H22-がん臨床-一般-018

研究代表者：独立行政法人 国立がん研究センター中央病院
造血幹細胞移植科 外来・病棟医長
山下 卓也

1. 当研究班の成果

本研究班は、同種造血幹細胞移植において用いられる移植前処置薬、免疫抑制薬、移植関連合併症治療薬について、それらの至適な使用方法に関わるわが国固有のエビデンスを、臨床薬物動態試験に基づいて創出することによって、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標とした。

(1) 静注ブスルファン製剤の至適使用法の開発

平成 19 年 6 月に上市された静注ブスルファン製剤の至適使用方法に資するために、ブスルファンの血中濃度の測定系を確立した。また、ブスルファン代謝に関与するグルタチオン S 転移酵素の遺伝子多型解析法を確立した。

わが国における静注ブスルファン製剤の 1 日 1 回投与法の妥当性を検討するための臨床試験として、二つの臨床第 II 相試験を遂行中である。これらの臨床試験の付随試験として、ブスルファンの血中濃度を測定する薬物動態試験も実施している。また、日本造血細胞移植学会の登録データを後方視的に検討し、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、従来の移植前処置を用いた成績とほぼ同等であることを報告した。

高齢者に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植での静注ブスルファン製剤とリン酸フルダラビンを用いた移植前処置におけるブスルファンの薬物動態解析において、高齢者(55 歳～70 歳)の体内薬物動態は、若年者を対象とした第 II 相試験の結果とほぼ同等であることを報告した。

小児に対する同種造血幹細胞移植において、移植前処置として静注ブスルファン製剤を投与する場合には、事前に試験投与 (test dose) を実施して個別に薬物動態解析を実施することにより、極端にブスルファン血中濃度が上昇する症例を予測することの有用性を明らかにした。

(2) 免疫抑制剤の至適使用法の開発

① 免疫抑制剤の投与方法切り替え時の至適投与量

シクロスポリン及びタクロリムスを持続静注投与から経口投与に切り替える際の至適投与量について検討した。従来の方法で目標 AUC が得られる確率は 50%以下であることが示された。本研究では、持続静注時の薬剤クリアランス速度を計算した上で、これに基づいた投与量の換算を

山下班 (1) (山下)

実施することにより、より適切な経口投与量の設定が可能となることを明らかにした。

② シクロスポリンの至適血中濃度モニタリングの確立

同種造血幹細胞移植後のシクロスポリンを用いた急性 GVHD 予防法において、静脈内投与開始後 3 時間での血中濃度 C3 のモニタリングの有用性を検証する臨床試験を実施した。C3 の目標血中濃度を 900ng/mL と設定することにより有意に急性 GVHD が抑制されることが示された。

③ タクロリムス徐放製剤の至適投与法に関する臨床薬物動態試験

同種造血幹細胞移植後の急性 GVHD 予防法としてのタクロリムス経口徐放製剤の至適投与法を確立するための臨床薬物動態試験を実施した。タクロリムス持続静注を経口徐放製剤に切り替えた際、約 60% の症例でタクロリムス血中濃度が低下し、増量が必要となることが示された。この結果を基に、タクロリムス経口徐放製剤を用いた急性 GVHD 予防法に関する臨床第 II 相試験を計画した。

(3) 移植関連合併症の至適治療法の開発

① 移植後鉄過剰症に対する至適治療法の開発

移植後鉄過剰症に対する至適治療法の開発のための「同種造血幹細胞移植施行後の鉄過剰患者に対する鉄キレート治療（デフェラシロクス）の有効性と安全性検討試験」を計画した。

② 移植後真菌感染症治療に関する有害事象における併用薬の影響の検討

ポリコナゾールは真菌感染症に対する高い有効性とともにより多彩な有害事象と多様な薬物相互作用を有することが知られている。本研究班では、ポリコナゾールの有害事象の一つである幻覚の発症に関する後方視的研究を実施し、同種造血幹細胞移植後にポリコナゾールを投与した症例のうち約 20% で幻覚が認められ、オピオイドの併用が幻覚発症の独立したリスク要因であることを明らかにした。

2. 研究成果の意義及び今後の発展性

本研究班により創出された科学的根拠によって、同種造血幹細胞移植における移植前処置薬や免疫抑制薬、移植後合併症治療薬の適正使用が可能になることが期待される。本研究班の成果が提言する移植前処置薬、免疫抑制薬の至適使用法が標準的治療法として確立され、治療ガイドラインに反映されることによって、難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植の治療成績の向上に資するものと期待される。更には、これらの研究成果が薬剤添付文書へ反映されることによって、診療現場でアクセス可能なエビデンスとして有益となると考えられる。現在も、本研究班においては複数の臨床試験が遂行中であり、これらの臨床試験の完遂により、わが国固有の質の高いエビデンスの創出と難治性造血器腫瘍の治療成績の向上に寄与することが期待できる。

山下班 (2) (内田)

課題名：「静注 busulfan 製剤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」

高齢者に対する静注 melphalan 製剤を用いた同種造血細胞移植前治療の
最適化のための臨床試験の計画と実施

研究分担者：国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科
内田 直之

【緒言】静注 melphalan 製剤 (MEL) は、同種造血細胞移植の前治療で汎用されるアルキル化剤である。MEL の未変化体は、加水分解により血漿中より速やかに消失するとされ、腎機能の影響を受けないとの報告 (Tricot G, et al. Clin Cancer Res 1996;2:947-952) がある一方で、腎機能の低下が粘膜障害などの治療関連毒性を高めるとする報告 (Carlson K. BMT 2005;35:985-990、Grazziutti ML, et al. BMT 2006;38:501-506) や、薬物動態にも影響するとの報告 (Nath CE, et al. Brit J Clin Pharmacol 2010;69:484-497) がある。多発性骨髄腫に対して大量 MEL による自家移植を実施する際は、腎障害を有する患者では毒性を軽減するため投与量の減量(200mg/m²→140mg/m²) が推奨されている (Dimopoulos MA, et al. JCO 2010;28:4976-4984)。高齢者では腎臓を始めとする潜在的な臓器障害を有する可能性があり、同種造血細胞移植時の MEL の体内動態に影響する可能性がある。また、高齢者に対する同種造血細胞移植では、MEL とフルダラビンを併用投与する 경우가多く、両者の体内動態に対する相互作用についても明らかではない。

【目的】55 歳以上の高齢者に対して同種造血細胞移植の前治療として MEL 80mg/m² 以上を投与する場合に、その体内動態を前向きに測定する。また、副次的評価項目として、PK に影響する因子の同定と PK パラメータ値と臨床的アウトカム (治療関連毒性、再発率、全生存率) との相関を評価する。

【方法】55 歳以上で、フルダラビンと MEL を含む移植前治療を予定する造血器疾患患者より、MEL 投与後経時的に血漿を採取して、血漿中の総 MEL 値と蛋白非結合型 MEL 値を測定し、PK パラメータ ($t_{1/2\beta}$ 、AUC、CL など) を算出する。治療開始前の腎機能、ヘマトクリット値、体重などの因子と、治療後の口腔粘膜障害、下痢、肝障害などの治療関連毒性を前向きに評価する。MEL の血漿中濃度測定は同志社女子大学薬学部臨床薬剤学研究室で測定する。

【目標症例数】10 名

【今後について】現在具体的なプロトコールの作成中である。

本研究によって創出される結果に基づいて、高齢者に対する MEL の至適投与方法が確立されることが期待される。特に臍帯血移植の移植前治療として汎用される MEL 使用の安全性が高まれば、治療関連毒性の低下から治療成績向上に資するものと期待される。

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
(H22-がん臨床一般-018) 研究代表者 山下卓也

免疫抑制剤投与法の工夫による 至適GVHD予防法の確立

金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学
金沢大学附属病院血液内科
中尾眞二, 山崎宏人

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
シクロスポリンによる急性GVHD予防法の検討」

目的

- ・ 非血縁ドナーからの同種骨髄移植において、シクロスポリン(CsA)の3時間点滴静注1日2回投与法により投与開始から3時間後(投与終了直前)のCsA血中濃度(C3)が目標値を下回らないように用量調節した場合の急性GVHDに対する予防効果を検討し、骨髄移植後早期におけるCsAの標準的な投与法を確立する。

対象 -選択基準の要点-

- ・ 年齢:16歳~55歳
- ・ 対象疾患:造血器悪性腫瘍
- ・ 移植前処置:問わない(RISTレジメンは除く)
- ・ ドナーの条件:骨髄バンクドナー
(HLA適合性について次の条件を満たす)

ドナーの選択基準(HLA適合性)

- ① HLA-A, B, C, DRB1遺伝子型適合
- ② HLA-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。)
- ③ HLA-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。)

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

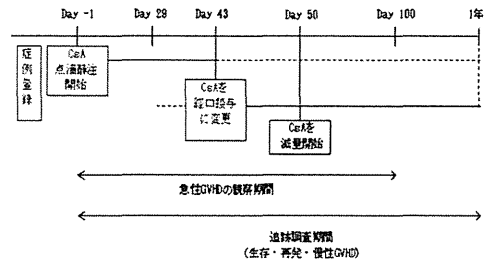
評価項目

- 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
- 副次的評価項目
 - 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

GVHD予防法

- GVHD予防: CsA + 短期MTX
- CsA血中濃度モニタリング:
C0 (トラフ値) とC3値を週2回測定
- C3値の目標値: 900 ng/mL以上

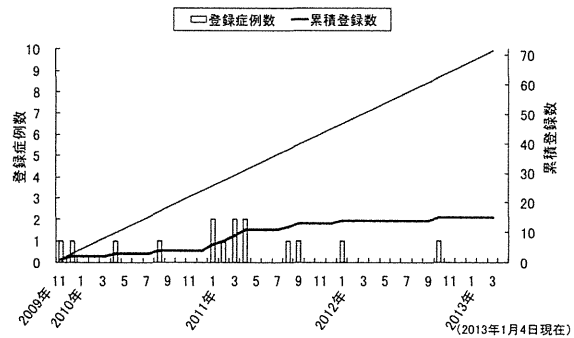
臨床試験のアウトライン



CsAの用量調節

- ① 投与経路・方法: 1.5 mg/kg/回を3時間点滴静注にて12時間毎に1日2回投与する。
- ② 点滴静注は、原則42日目までとするが、29日目以降患者の状態が良好で経口摂取が可能となった場合は可とする。
- ③ 用量調節: 49日目までは、腎機能障害(Crの上昇)および中枢神経障害などの副作用が出現しない限り、C₀(点滴終了直前値)を900 ng/mLを下回らないように維持する。
- ④ 経口に切替える時の目安:
42日目以内の場合: 5~6mg/kg/日。
43日目以降の場合: 点滴静注量の2倍量とする。
- ⑤ 減量はday 50以降から行う。

症例登録状況



新規登録受付終了のお知らせ

目標症例数: 72例
症例登録期間: 2013年3月31日まで

これまでの進捗状況から、目標症例数達成は困難と考えられるため、症例登録については当初の予定期間で終了とします。

症例登録施設

施設	登録症例数
江南厚生病院 血液腫瘍内科	●
成田赤十字病院 血液腫瘍内科	●●●●●
近畿大学奈良病院 血液内科	●●●●
新潟大学医歯学総合病院 第一内科	●
金沢大学附属病院 血液内科	●●●●●●●●

ご登録いただきましてありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業
「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年度第2回造血幹細胞移植合同班会議

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

国立がん研究センター中央病院 薬剤部
渡部 大介

本研究に関連する発表一覧

発表題目	発表内容
① TAC	造血幹細胞移植後の急性GVHD予防におけるタクロリムスの至適血中濃度の検討 宇田川涼子 他 第30回日本造血幹細胞移植学会総会(大阪) 2008年 非血縁者同種移植における免疫抑制剤タクロリムスの臨床効果と安全性 宇田川涼子 他 第18回日本血液学会年会(札幌) 2008年 造血幹細胞移植におけるタクロリムス持続静注時のクリアランスと24時間後測定値の電算 小井土啓一 他 第25回日本TDM学会学術大会(東京) 2008年 造血幹細胞移植後のタクロリムス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 渡部大介 他 第32回日本造血幹細胞移植学会総会(浜松) 2010年 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 渡部大介 他 BMT Tandem Meetings (Hawaii) 2011年 Drug-drug Interaction between Tacrolimus and Azole Anti-fungal Agents, Itraconazole and Voriconazole, in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients 宇田川涼子 他 BMT Tandem Meetings (Hawaii) 2011年
② VRCZ	ポリコザノ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 渡部大介 他 第34回日本造血幹細胞移植学会総会(大阪) 2011年
③ VCM	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 深田英樹 他 第21回日本血液学会総会(新潟) 2012年

① タクロリムス投与量の最適化に関する研究

投与初期

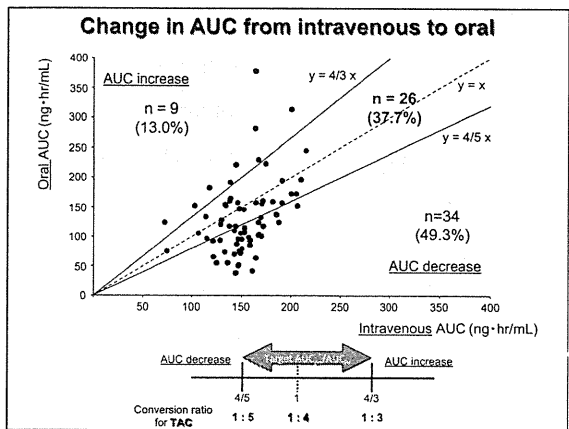
- 目標濃度を得るために、早期より大幅な減量を必要とすることが少なくない
- TACクリアランスは、男女間で差あり(女性で、クリアランスが有意に高い)
- 24時間後測定値とTACクリアランスの相関は有意であるものの、低い

投与経路変更(IV→PO)時

- 血中濃度コントロールに難渋する場面の1つ
- 持続静注投与量の4倍を経験的に初期投与量として設定
- 内服初期投与量の妥当性を評価 (評価項目: AUC)

相互作用のある薬剤の併用時

- VRCZはTACと相互作用が問題となる代表的な薬剤
- TACの投与量調節の必要性やモニタリング上重要となる時期を探索 (評価項目: Conc/Dose)



Predictive factor of AUC change

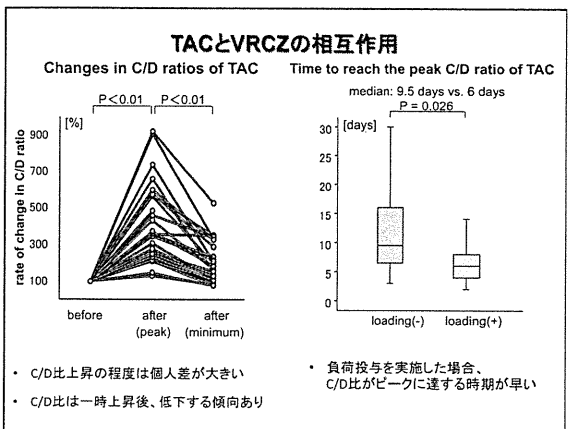
Predictor of **AUC decrease** based on multiple logistic regression analysis

	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)	P
Intravenous CL _{TAC} ≥ 0.043 L/hr/kg *	4.77 (1.59-14.0)	0.005

Correction factors: age, gender, Log total bilirubin, use of ITCZ or VRCZ.
* the threshold determined by ROC analysis.
(area under ROC curve = 0.72±0.06, P=0.002)

CL_{TAC} = 投与量(mg/day) ÷ 血中濃度(ng/mL) ÷ 体重(kg) × 41.7

0.043未満 4倍 内服用量の設定 0.043以上 5倍以上?



② 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

- 副作用として、肝障害、視覚異常(羞明を含む)が代表的
- 実臨床において、視覚異常だけでなく幻覚を訴えるHSCT患者に遭遇する
- 添付文書では、幻覚の発症は低頻度(国内Phase III試験で6%)
- Zonisらのコホート研究では、幻覚の発症頻度16.6%と報告(CID 2008; 47: e7)
- VRCZ治療に関連する幻覚について、HSCT患者を対象にした報告はない
- HSCT患者を対象にVRCZの幻覚発症頻度とリスク要因を調査

幻覚発症, n (%)	11 (19.3)
幻視のみ	7
幻聴のみ	1
幻視・幻聴	3

幻覚発症中央期間: 3日

VRCZ投与中の幻覚発症のリスク要因

幻覚発症を従属変数とするロジスティック重回帰分析

	補正オッズ比 (95%信頼区間)	P
年齢	1.06 (0.98-1.16)	0.162
性別 (女性=0, 男性=1)	2.78 (0.31-25.3)	0.365
VRCZ維持用量	1.93 (0.95-3.90)	0.068
Loading dose (無=0, 有=1)	1.02 (0.15-6.92)	0.986
オピオイド併用 (無=0, 有=1)	14.6 (1.47-144.8)	0.022
PPI併用 (無=0, 有=1)	0.40 (0.06-2.54)	0.329
ALT*	9.10 (0.70-118.5)	0.092

VRCZ, ポリコナゾール; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ。
* 対数変換した値を使用

- オピオイド併用はVRCZの用法用量に独立して、幻覚発症と有意に関連
- VRCZ血中濃度データがなく、幻覚発症と血中濃度の関連について検証すべき

③ 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

- 当院では、VCM投与開始前に投与設計を実施
- VCMの薬物速度論的パラメータについて、HSCT患者を対象にした報告はない
- 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算出
- 既存(Matzkeらの報告)と比較検討
- 主要評価項目: CL_{VCM} , V_d , AUC
- 1コンパートメントモデルに従いSawchuk-Zaske法にて算出

Author/patient	n	Age	BW	CLcr	CL_{VCM}	V_d
Our study	98	44.9±13.0	61.0±12.0	122.3±37.2	70.3±26.1	0.56±0.12
Matzke GR Serious systemic infections	11	46.5±15.9	67.8±5.2	87.6±22.3	62.7±25.3	0.72±0.35
Buelga DS Hematological malignancies	215	51.5±15.9	64.7±11.3	85.4±39.2	96.5±27.1	0.98±0.36
Marra F Leukemic and others	330	47[12-67]	71[37-130]	103[21-273]	95.6	0.75±0.27
Rybak MJ Various MRSA infections	50	37.3±11.6	70.3±16.0	76.9±41.0	61.9±22.3	0.55±0.19

実測AUCとAUC_{Matzke}の比較

- Matzke/モグラムを用いて初期投与と設計を行った場合、推定AUCと実測AUCは必ずしも同等でない可能性がある
- HSCT患者を対象に母集団薬物動態解析(PPK)を行うことを検討中

本研究における対象薬剤

- タクロリムス
- ポリコナゾール
- バンコマイシン
- 新規制吐剤 (アプレピタント: APR)

ASCO制吐療法ガイドライン2011 改訂版 (J Clin Oncol 2011; 29:4189-98)

Clinical Question 9
What is the optimal treatment to prevent nausea and vomiting in patients who are undergoing high-dose chemotherapy with stem-cell or bone marrow transplantation?

Recommendation 9.
A 5-HT₃ receptor antagonist combined with dexamethasone is recommended.
 Aprepitant should be considered, although evidence to support its use is limited.

Bu/CY療法における悪心嘔吐発現状況

- Bu/CYにおける制吐剤レジメンにアプレピタント追加は有効と思われる
- アプレピタントの最適な内服タイミングは? (保険適応は3-5日間)
- 他の薬剤との併用に伴う弊害はないか? (CYP3A4阻害作用を有する)

⇒ ランダム化比較試験(盲検化も含め)を検討中

同種造血幹細胞移植における タクロリムス1日1回投与製剤を用いた GVHD予防とその薬物動態

研究代表者: 山下 卓也
 国立がん研究センター中央病院 幹細胞移植科
 試験責任者: 矢野 真吾
 東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科

背景

- 臓器移植患者において免疫抑制剤のノンコンプライアンス(服薬不遵守)は、拒絶反応、臓器廃絶、慢性拒絶を引き起こす主要因となる。
- 1日2回製剤のcalcineurin inhibitorの服用コンプライアンスについて、国内腎移植患者にアンケート調査を実施した結果、10%を超える患者にノンコンプライアンスが認められた。
- タクロリムス1日1回経口製剤が開発され、腎移植、肝移植において、従来の1日2回製剤に劣らない有効性と安全性が報告されている。
- 造血幹細胞移植においても、ノンコンプライアンスの低下と従来製剤に劣らない有効性と安全性が期待できる。

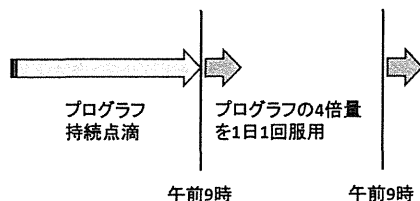
目的

- 同種造血幹細胞移植において、タクロリムスの持続点滴投与から1日1回製剤(経口投与)へ適切な切替え方法を、薬物動態を測定することにより検討する。

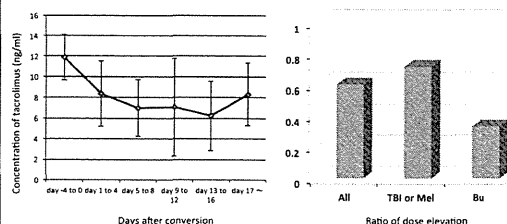
患者背景

Case	年齢	性別	診断	病期	移植source	前処置
1	57	M	AML	CR2	HLA適合非血縁 臍帯血	Flu/ Bu16
2	65	M	MDS	overt	HLA適合非血縁 臍帯血	Flu/ Mel/ TBI2
3	42	M	AML	CR1	HLA適合非血縁	Flu/ Bu16
4	23	F	PTCL	PD	HLA不適合非血縁	ETOP/ CY/ TBI
5	42	M	AML	nonCR	HLA適合非血縁 臍帯血	Flu/ Bu8/ TBI10
6	33	M	MDS	RAEB-1	HLA不適合非血縁	CY/ TBI12
7	45	M	ALL	CR1	HLA不適合非血縁	ETOP/ CY/ TBI
8	38	F	AML	CR2	HLA不適合非血縁	CY/ TBI12
9	63	M	AML	CR2	HLA適合非血縁	Flu/ Mel
10	57	F	AML	CR1	HLA適合非血縁	Flu/ Bu16

プログラフ静注からの切り替え

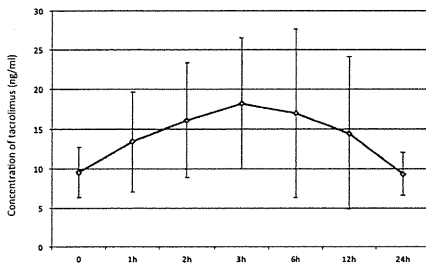


グラセプター変更後のトラフ値

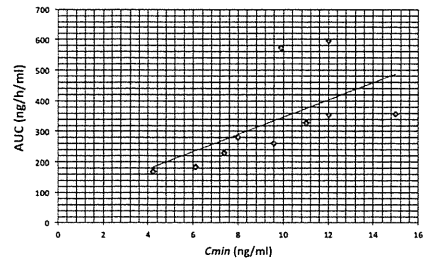


山下班(6)(矢野)

グラセプターの薬物動態



トラフ値とAUC



同種移植の結果

Case	年齢	性別	診断	病期	急性GVHD	再発	Outcome
1	57	M	AML	CR2	なし	なし	生存
2	65	M	MDS	overt	なし	なし	生存
3	42	M	AML	CR1	なし	なし	死亡
4	23	F	PTCL	PD	なし	なし	生存
5	42	M	AML	nonCR	Grade 1	あり	死亡
6	33	M	MDS	RAEB-1	Grade 1	なし	生存
7	45	M	ALL	CR1	なし	なし	生存
8	38	F	AML	CR2	Grade 1	なし	生存
9	63	M	AML	CR2	Grade 2	なし	生存
10	57	F	AML	CR1	なし	あり	死亡

腎機能障害・肝機能障害

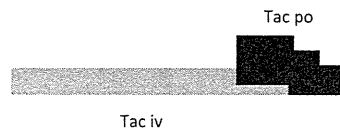
	n (%)
Peak serum creatine > 2mg/dl	0 (0)
Peak serum creatine > 1.5mg/dl	1 (10)
Peak serum AST > 100 IU/l	1 (10)
Peak serum ALT > 100 IU/l	2 (20)
Peak T-bil > 1.5mg/dl	2 (20)

まとめ

- AUCはトラフ値に相関し、7.5 ng/ml以上のトラフ値でAUCが240 (ng·h/ml)以上得られ、Grade 3以上のaGVHDは認めなかった。
- 1人がグラセプターへ切替えた直後に、grade 2 (skin stage3)のGVHDを発症した。
- 副作用は軽度で臨床的に管理可能であったが、1人がCrの上昇のため、グラセプターの減量を必要とした。

プログラフ静注との併用切り替え

- 1) Tac iv 血中濃度 8-15ng/ml
- 2) Tac ivの4倍量のpo + Tac ivの4ng/ml相当のivを併用



厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業 山下班
「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年度第2回学会議 2013.1.14

薬物血中濃度測定系の開発と
薬物体内動態解析の実施

同志社女子大学薬学部臨床薬剤学
松元加奈

同志社女子大学臨床薬剤学研究室において
濃度測定が可能な薬物

- ブスルファン
- メロペネム
- メルファラン
- ドリペネム
- イマチニブ
- リネゾリド
- ダサチニブ
- ピペラシリン
- ニロチニブ
- アンピシリン
- ビンクリスチン
- ダブトマイシン
- ATG
- イトラコナゾール
- シドフォビル
- フルコナゾール
- アムホテリシンB
- フルシトシン

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

高齢者に対するFlu/Bu16前処置法による
ivBu投与時の薬物動態解析

虎の門病院血液内科
内田直之

同志社女子大学薬学部 臨床薬剤学研究室
松元加奈、森田邦彦

○対象

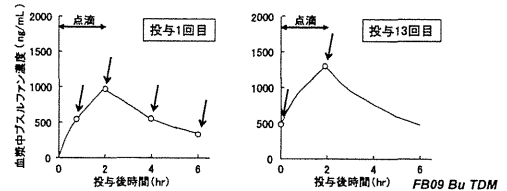
55~70歳のAML、MDS

○治療計画(移植前治療)

Day		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
リン酸フルダラビン	30mg/m ² /day		↓	↓	↓	↓	↓	↓	
静注ブスルファン	3.2mg/kg/day			↓	↓	↓	↓		
全身放射線照射		←							→

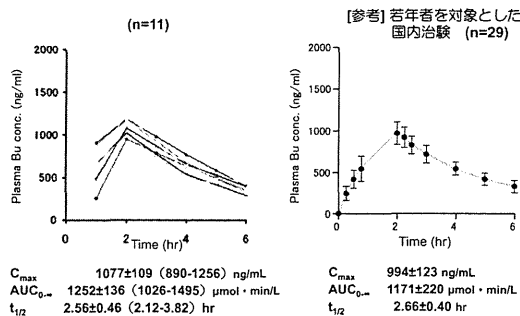
(非血球・血球不一致は2Gyを推奨、脾腫血は4Gy)
同種骨髄・末梢血幹細胞・脾腫血移植

OPK study

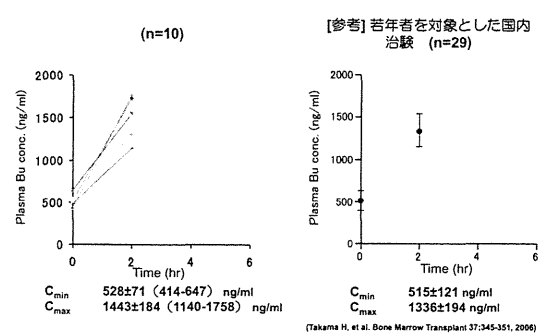


高齢者と若年者のブスルファン血中濃度推移の比較

初回投与時



13回目投与時

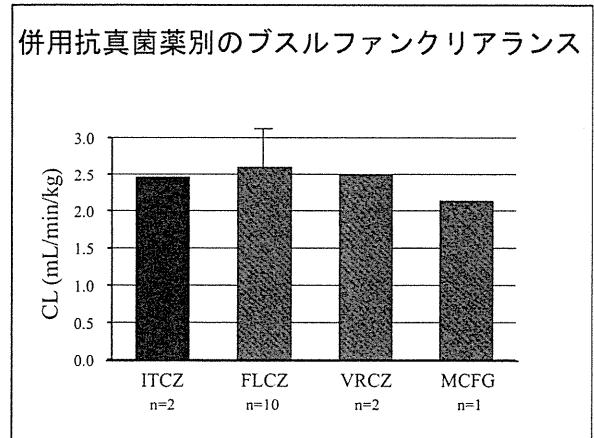


Busulfex®添付文書

ブスルフェクス® 60mg
Busulfex® Injection
 注射用ブスルファン

3. 相互作用
 [併用注意](併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール ¹⁾	本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強することがある。	機序は不明であるが、本剤の血漿中濃度を上昇させることがある。

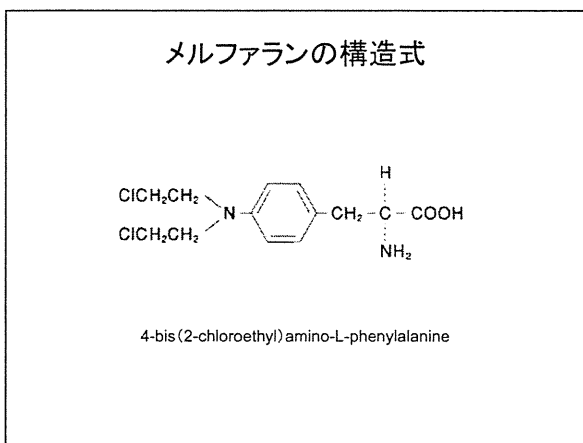


メルファランの血液試料中での安定性を考慮した適切な検体処理と測定方法の確立

各保存条件下でのメルファラン血漿試料の残存率の推移

保存日数	保存温度ごとの残存率 (%)			
	-80℃	-20℃	4℃	20℃
1	102.8	100.4	96.5	12.4
3	98.6	98.9	77.7	0.4
7	95.9	98.0	51.5	-
14	95.0	90.9	41.2	-
30	82.3	80.0	14.1	-
60	77.0	78.2	15.2	-
120	82.0	81.6	0.5	-

※ 赤字は、残存率が95%未満の場合を示す。



- メルファラン血液試料の取り扱い
- ✓ 採血はEDTA添加採血管で行う。
 - ✓ 採血後速やかに血漿の分取処理を行う。
 - ✓ 血漿分取後速やかに凍結保存する。
 - ✓ HPLC装置注入前の薬物抽出操作は氷冷下で行う。
 - ✓ 可能な限り統一された条件で試料の処理および保存をする。

山下班 (8) (藤)

課題名 : 「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」

発表者 : 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科

藤 重夫

(研究分担者 : 黒澤 彩子)

1. 現在準備/進行中の臨床研究

- 移植後鉄過剰症に対してエクジェイドを用いる臨床試験
- 移植後 Cy を用いたハプロ移植の臨床試験

2. 現在の進捗状況

- 同種造血幹細胞移植施行後の鉄過剰患者に対する鉄キレート治療 (デフェラシロクス) の有効性と安全性検討試験 (IRB 申請中)

同種移植後の鉄過剰症は感染症などの合併症リスクを高める予後不良因子と考えられている。フェリチンが明らかな感染症など認めない場合には移植後の鉄過剰と相関が高いとされている。

本試験においては同種移植後フェリチン高値例に対してエクジェイドを投与することの安全性/有効性を確認する。同時に FerriScan を用いて肝臓鉄濃度の変化の推移とフェリチン値の推移の関連を検討する。

- 移植後 Cy を用いたハプロ移植の臨床試験プロトコールについて

(フル移植版 IRB 承認済、ミニ移植版 IRB 近日中に申請予定)

近年欧米よりハプロ移植後の免疫抑制として Cy を用いるレジメンでの良好な成績が報告されている。従来の *in-vivo* での T 細胞除去を用いたハプロ移植のレジメンと比して慢性 GVHD が少ない点が注目される。しかし、生着不全および再発が多い傾向にあり、ハプロ移植が緊急的に非寛解期に施行される事が多いことを考えるとレジメンのさらなる改良が望まれる。

本試験においては末梢血幹細胞を用いること及び前処置の最初に ATG を用いることで生着リスクを減らし、再発を減らす為に、骨髄破壊的前処置を用いる。

平成24年度
厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
(移植医療分野)
研究報告会
抄録集

日時

平成25年1月15日(火) 午前9時30分～午後5時00分

場所

東邦大学医療センター大森病院
5号館地下1階 臨床講堂
(東京都 大田区)

目次

適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究	東京大学医科学研究所 准教授	高橋 聡	(1)
造血再生促進薬の開発に関する研究	東海大学医学部 教授	安藤 潔	(4)
新規造血幹細胞増幅法の開発	千葉大学大学院医学研究院 教授	岩間 厚志	(5)
TNF- α シグナル遮断法を用いた造血幹細胞保護による移植後造血回復促進法の開発	東京大学医科学研究所 特任准教授	大津 真	(6)
臍帯血バンクの課題と将来構想	日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター 製剤一部長	高梨 美乃子	(7)
臍帯血ミニ移植の至適前処置に関する研究	国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科 部長	谷口 修一	(8)
凝固・線溶系を介した新規GVHD治療法の開発	東京大学医科学研究所 特任准教授	服部 浩一	(9)
凝固・線溶系を介した造血回復促進法および組織再生促進法の開発 に関する研究	東北大学大学院 教授	宮田 敏男	(10)
成人難治性血液悪性腫瘍に対する非血縁者間臍帯血移植の有効性に関する研究	名古屋第一赤十字病院血液内科 部長	宮村 耕一	(11)
HLA近似同種ウイルス特異的免疫細胞バンクの開発	東京医科歯科大学大学院 准教授	森尾 友宏	(12)
移植成績の解析と臨床試験の支援・遂行に関する研究	東北大学大学院医学系研究科 教授	山口 拓洋	(13)
脳死ドナーにおける多臓器摘出に関する教育プログラムの確立	旭川医科大学外科学講座消化器病態外科学分野 教授	古川 博之	(15)
【若手育成型】 ドナーとレシピエントの双方を改変した、骨髄非破壊的新規造血幹細胞移植法の開発基盤研究	独立行政法人医薬基盤研究所 創薬基盤研究部幹細胞制御プロジェクト 研究員	田代 克久	(19)
移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植選択アルゴリズムの確立に関する研究	愛知県がんセンター研究所疫学・予防部 研究員	森島 泰雄	(23)
非血縁移植のドナー・移植細胞源の選択に有用なHLAと非HLA遺伝子の選択アルゴリズムの確立	名古屋大学医学部附属病院血液内科 講師	村田 誠	(26)
移植免疫反応に関与するNK細胞関連遺伝子とその多型の同定	日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター 係長	屋部 登志雄	(27)
非血縁者間骨髄移植における保存検体のHLA タイピング	日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター 係長 東海大学血液腫瘍内科 講師	屋部 登志雄 鬼塚 真仁	(28)
造血幹細胞移植後非感染性肺合併症に関する研究	東海大学血液腫瘍内科 講師	鬼塚 真仁	(29)

目 次

HLA一致非血縁者間骨髄移植におけるNLRP3遺伝子多型の臨床および機能的役割	金沢大学附属病院輸血部 准教授	高見 昭良	(30)
非血縁者間骨髄移植におけるHLAハプロタイプ適合性の意義	藤田保健衛生大学医学部血液内科 講師 東大医学部附属病院がんゲノクスプロジェクト 特任准教授 九州大学高等研究院 特別主幹教授	森島 聡子 小川 誠司 笹月 健彦	(31)
HLA適合度に基づく非血縁ドナー移植と臍帯血移植の比較	名古屋大学大学院医学系研究科 造血細胞移植情報管理・生物統計学 寄附講座講師	熱田 由子	(32)
「KIRリガンド不適合が移植成績に及ぼす影響の検討」に関する研究	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座血液内科学分野 准教授	田中 淳司	(33)
HLA研究の国際的動向についての調査	佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 准教授	一戸 辰夫	(34)
HLAに基づく臍帯血移植データベースの基盤整備と関連解析	日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター 部長 日本赤十字社近畿ブロック血液センター 課長	高梨 美乃子 松本 加代子	(35)
HLAに基づく血縁者間造血細胞移植データベースの基盤整備と関連解析	名古屋第一赤十字病院血液内科 部長	宮村 耕一	(36)
アジア地域の同種移植データベース構築とその解析	愛知医科大学医学部造血細胞移植振興講座 助教	飯田 美奈子	(37)
本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立	名古屋大学造血細胞移植情報管理生物統計学寄附講座 講師	熱田 由子	(39)
成人領域の造血細胞移植研究データベース登録・追跡システムの構築	都立駒込病院血液内科 院長	坂巻 壽	(42)
造血幹細胞移植研究データベース登録・追及システムの構築	都立駒込病院小児科 医長	田淵 健	(43)
本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立	東京大学医科学研究所附属病院 講師	長村 登紀子	(44)
HLAの不適合と造血幹細胞移植の治療成績の関連の解析	自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 教授	神田 善伸	(45)
Graft-versus-host disease と造血幹細胞移植治療に与える影響に関する研究データベース構築と解析	名古屋大学医学部附属病院血液内科 講師	村田 誠	(46)
晩期合併症と quality of life 研究のための研究データベース構築と解析	国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科 部長	谷口 修一	(47)
改正法後の脳死下臓器提供におけるコーディネートに関する研究	社団法人日本臓器移植ネットワーク 理事	小中 節子	(49)
コーディネーターの教育体制に関する研究	社団法人日本臓器移植ネットワーク 理事	小中 節子	(52)
救急医療におけるコーディネーター体制に関する研究	日本医科大学大学院医学研究科救急医学分野 教授	横田 裕行	(53)

目次

小児終末期医療を受けている家族の現状	聖霊三方原病院救命救急センター小児科 院長補佐	岡田 真人	(54)
臓器移植における遺族グリーフケアチームのシステムアプローチに関する研究	藤田保健衛生大学医学部リハビリテーション医学 I 講座 准教授	加賀谷 斉	(55)
都道府県コーディネーターの教育・研修に関する研究	公益財団法人福岡県メディカルセンター 移植コーディネーター	岩田 誠司	(56)
脳死下臓器提供候補者家族にインフォームド・コンセントを行った臓器移植コーディネーターへの調査研究	社団法人日本臓器移植ネットワーク中日本支部 主席コーディネーター	朝居 朋子	(57)
移植コーディネーターの役割に関する研究	社団法人日本臓器移植ネットワーク 医療本部長	芦刈 淳太郎	(58)
非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究	名古屋第一赤十字病院造血細胞移植センター センター長	宮村 耕一	(59)
「URPBSCTに関する観察研究の遂行」に関する研究	名古屋第一赤十字病院造血細胞移植センター センター長	宮村 耕一	(62)
「患者の生涯支援システムの構築」に関する研究	名古屋第一赤十字病院造血細胞移植センター センター長	宮村 耕一	(63)
「ドナー生涯フォローの基盤作り」に関する研究	愛知医科大学医学部造血細胞移植振興講座 助教	飯田 美奈子	(64)
「ドナーの安全情報の公開および観察研究の遂行」に関する研究	大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学 教授	日野 雅之	(65)
「末梢血幹細胞の動員と採取の効率化、CD34陽性細胞測定の見直し」に関する検討	倉敷中央病院血液内科 主任部長	上田 恭典	(66)
「URPBSCT認定施設の拡充」に関する研究	北海道大学大学院医学研究科内科学講座血液内科学分野 准教授	田中 淳司	(67)
「URPBSCTとURBMTの比較研究」の遂行	久留米大学医学部内科学講座血液・腫瘍内科 准教授	長藤 宏司	(68)
「ECPの導入と有用性の検討」に関する研究	慶應義塾大学医学部内科学 教授	岡本 真一郎	(69)
「血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備」に関する研究	北海道大学大学院医学研究科内科学講座血液内科学分野 教授	豊嶋 崇徳	(70)
非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの安全性と移植成績向上に関する研究	名古屋大学医学部附属病院血液内科 助教	西田 徹也	(71)
卵膜由来間葉系幹細胞を用いた難治性疾患に対する新規移植再生療法の開発に関する研究	三重大学医学部産科婦人科学教授 国立循環器病研究センター周産期婦人部 客員部長	池田 智明	(73)
ラット腎虚血再灌流障害モデルにおける卵膜由来間葉系幹細胞移植による治療効果検討	大阪大学大学院医学系研究科先端移植基盤医療学 教授	高原 史郎	(76)
卵膜由来間葉系幹細胞を用いた体外循環後の全身炎症に対する治療効果に関する研究	京都大学附属病院探索医療センター 准教授	丸井 晃	(77)

目次

胎児付属物由来間葉系幹細胞を用いた急性GVHDに対する細胞治療開発に関する研究	兵庫医科大学医学部血液内科 准教授	相馬 俊裕	(78)
卵膜由来間葉系幹細胞を用いた難治性炎症性消化器疾患の新規治療開発に関する研究	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座消化器内科学分野 助教	大西 俊介	(79)
卵膜由来間葉系幹細胞による免疫制御効果を利用した難治性疾患に対する細胞治療開発に関する研究	国立循環器病研究センター再生 医療部 室長	山原 研一	(80)
全ての臓器と組織移植症例の一元的な登録と追跡制度の確立ならびにドナーとレシピエントの安全性確保とQOL向上に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科 先端移植基盤医療学 寄附講 座教授	高原 史郎	(81)
全ての臓器と組織移植症例の一元的な登録と追跡制度の確立ならびにドナーとレシピエントの安全性確保とQOL向上に関する研究	国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部移植医療研究室 室 長	湯沢 賢治	(84)
移植医療の社会的基盤に関する研究	東京歯科大学市川総合病院 角膜センター長	篠崎 尚史	(85)
コーディネーター教育機関設立に向けた教育プログラムの設計に関する研究	国立長寿医療研究センター 総 長	大島 伸一	(88)
コーディネーター教育機関設立に向けた教育ツールの開発に関する研究	名古屋記念病院 病院長 東邦大学医学部社会医学講座 医療政策 教授	藤田 民夫 長谷川 友紀	(89)
ドナー家族精神的ケアのためのデータベース構築に関する研究	北海道大学大学院医学研究科 移植外科学講座 特任教授	藤堂 省	(90)
提供施設支援ツール開発に関する研究	札幌医科大学救急集中治療部 救急・集中治療医学講座 教授	浅井 康文	(91)
ドナー家族精神的ケアのためのデータベース運用に関する研究	北海道大学病院臓器移植医療 部 准教授	嶋村 剛	(92)
DAPの検証に関する研究	新潟大学大学院腎泌尿器病態 学分野 教授	高橋 公太	(93)
コーディネーター教育機関設立に向けた教育プログラムの設計	藤田保健衛生大学腎泌尿器外 科 教授 藤田保健衛生大学病院 病院長 昭和大学医学部救急医学講座 教授	星長 清隆 有賀 徹	(94) (95)
ドナーおよびレシピエント情報登録統一システムの調整に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科 先端移植基盤医療学 寄附講座 教授	高原 史郎	(96)
コーディネーター教育機関設立に向けた指導指針の開発に関する研究	東邦大学医学部腎臓学講座 教 授	相川 厚	(97)
DAPのデータ管理/コーディネーター教育機関設立に向けた運用制度設計	東邦大学医学部社会医学講座 医療政策 教授	長谷川 友紀	(98)
ドナー評価・管理及び摘出手術中の呼吸循環管理の体制整備に関する研究	大阪大学重症臓器不全治療学 寄付講座 教授	福嶋 教偉	(99)

目次

より安全で良質な同種骨を供給するための社会基盤整備	北里大学 名誉教授 九州労災病院 院長	糸満 盛憲	(101)
西日本を中心とした全国規模のボーンバンクネットワークのシミュレーション	熊本大学大学院生命科学研究部整形外科学分野 教授	水田 博志	(104)
東日本を中心とした全国規模のボーンバンクネットワークのシミュレーション	千葉大学大学院医学研究院整形外科学 教授	高橋 和久	(105)
日本組織移植学会認定バンクによって採取・処理、保存された同種骨の安全性と拠点バンク運営費用に関する調査 地域骨バンクにおける安全で確実なシステムの確立	北里大学医学部整形外科学 教授	占部 憲	(106)
	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 准教授	長谷川 幸治	(107)
骨バンクセミナー2012 の開催について	北里大学医学部整形外科学 教授	占部 憲	(108)
灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法:基礎から臨床へ	関西医科大学共同研究講座(大塚製薬株式会社)幹細胞異常症学 教授	池原 進	(109)
移植技術を用いた難病の根治療法の開発	関西医科大学共同研究講座(大塚製薬株式会社)幹細胞異常症学 教授	池原 進	(112)
同種移植後の再発白血病への細胞治療法の開発	藤田保健衛生大学医学部血液内科 准教授	赤塚 美樹	(113)
間葉系幹細胞を介するB細胞分化制御についての研究	佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 准教授	一戸 辰夫	(114)
灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法の安全性、有用性を目指した研究	兵庫医科大学内科学講座血液内科 主任教授	小川 啓恭	(115)
ウイルス抗原特異的細胞傷害性T細胞による造血幹細胞移植後の難治性感染症の治療	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学講座 教授	小島 勢一	(116)
移植後肺障害に関するマウスモデルを用いた造血幹細胞の静脈内と骨髄内輸注法の比較研究	岡山大学病院 血液・腫瘍内科 講師	品川 克至	(117)
灌流法による骨髄採取の安全性と有用性の検討	関西医科大学附属枚方病院血液腫瘍内科 主任教授	野村 昌作	(118)
臍帯血を用いた骨髄内移植療法の開発	名古屋大学医学部附属病院 講師	村田 誠	(119)
新規造血幹細胞移植技術評価のための新規移植後モニタリングシステムの開発に関する研究	東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 准教授	森尾 友宏	(120)
「制御性T細胞治療による臨床肝移植における免疫寛容誘導法の開発」に関する研究	北海道大学大学院医学研究科移植外科講座 教授	藤堂 省	(121)

目 次

HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究	自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 教授	神田 善伸	(125)
アテムツズマブを用いたHLA不適合移植の開発および腫瘍・感染症特異的免疫の研究	自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 教授	神田 善伸	(128)
多剤併用GVHD予防によるHLA不適合移植の開発・不適合移植後のHLA抗体の解析	兵庫医科大学内科学講座血液内科 主任教授	小川 啓恭	(129)
造血幹細胞移植後にシクロフォスファミドを用いたHLA半合致移植に関する研究	筑波大学医学医療系血液内科教授	千葉 滋	(130)
臍帯血移植におけるドナー非特異的抗HLA抗体の臨床的意義に関する研究	国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科 部長	谷口 修一	(131)
T細胞除去を用いない母子間移植と父子間移植の比較	佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 准教授	一戸 辰夫	(132)
マウスモデルを使ったHLA不適合移植後の免疫寛容の誘導に関する検討	岡山大学病院 血液・腫瘍内科 助教	前田 嘉信	(133)
同種造血幹細胞移植後のVOD発症と超音波検査での早期発症予測に関する研究	北海道大学大学院医学研究科内科学講座血液内科学分野 准教授	田中 淳司	(134)
レジストリーデータの統計解析・活用のためのデータ整備	名古屋大学大学院医学系研究科 造血細胞移植情報管理・生物統計学寄附講座 講師	熱田 由子	(135)
バイオ人工細胞・臓器の開発による糖尿病その他の疾患の治療に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科 准教授	宮川 周士	(137)
遺伝子構築及びマウス個体での発現に関する研究	大阪大学遺伝情報実験センター 教授	岡部 勝	(140)
遺伝子改変ブタの作出に関する研究	明治大学農学部生命科学科 教授	長嶋 比呂志	(141)
遺伝子構築に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科 准教授	宮川 周士	(142)