

研究課題: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:H19-がん臨床-一般-026

研究代表者:国立がんセンター中央病院 臨床検査部 医長 森 慎一郎

1. 本年度の研究成果

本研究班では同種造血幹細胞移植の三要素である、移植前処置、免疫抑制、移植幹細胞のうち、前二者に用いられる移植前処置薬、免疫抑制剤の個別化、最適化をはかるために、臨床薬物動態試験を中心にした、わが国固有のエビデンスを得ることを目標としている。

●移植後免疫抑制剤の最適化に関する研究

移植後の免疫抑制剤として最も広く用いられている、シクロスポリンについて、多ポイントの血中濃度測定を実施し、適切なモニタリングの指標を明らかにする 33 施設共同試験を実施した。曾野家か、点滴静注開始後 3 時間の血中濃度、または内服後 2 時間の血中濃度を目標値異常に維持すれば、急性 GvHD の発症を効果的に抑制できる事が明らかとなった。薬物添付文書にも記載され、現在広く用いられている trough 濃度よりも、有効性のモニタリングにはより適切である可能性が示された。タクロリムス (Tac) について、持続静注から経口内服への投与経路変更の際の投与量の目安を明らかにするために、AUC を評価し、その変動要因を明らかにする研究を実施した。投与経路変更時に Tac 濃度が低下する、すなわち経口でのバイオアベイラビリティが低い症例は、持続静注時の Tac クリアランスも有意に高かった。すなわち単純に持続静注量を 3-4 倍として経口投与に切り替える事は適切でない可能性が示された。また、造血幹細胞移植患者に併用される機会の多いアゾール系抗真菌薬 (ITCZ, VRCZ) の併用時の Tac 体内動態についても検討した。ITCZ を併用した 12 例では、併用後の Tac 濃度/投与量比 (CD 比) に大きな変動はみられなかったが、VRCZ を併用した 13 例では、全例で有意な CD 比の増加を認めた。しかし、追跡可能な 10 例において、全例併用開始後再び CD 比が低下する現象がみられ、VRCZ 併用による Tac の投与量調節は薬剤添付文書の記載の通りの対処法は不適切である可能性が示された。

●移植前処置薬の最適化に関する研究

平成 19 年 6 月に上市された、静注用ブスルファン製剤 (ivBu) の適正使用を目的とし、その PK/PD プロファイルについて、過去の報告を精査し、併用薬剤、年齢、疾患、肝人機能障害、妊婦への影響などの要因についてデータベース化した。この結果臨床試験の計画において、血中濃度モニタリングは AUC を指標に実施する事が適切であり、グルタチオン S 転フェラーゼ活性の遺伝子多形について同時に考慮する事の必要性が明らかとなった。また、小児に対する固定用量での本薬剤の適正使用は困難であり、初回投与時の薬物血中濃度測定結果に基づいて、その後の投与量設定を個別に実施することの有用性を検討した。前処置開始より 1 週間前に、少量の ivBu をテスト量として投与し、その際の血中薬物動態測定結果と、添付文書通りの前処置療法時の薬物動態の相関を検討する臨床試験を実施し、これまでに 5 例の患者が登録され、評価可能となっている。現時点で 4 例の結果が検討され、移植前に実施したテストドーズによる薬物動態と実際の移植前処置時の薬物動態には一定の関係がみられず、テストドーズによる至適投与量の調節には限界がある可能性が示された。この結果を踏まえ、ブスルファン血中濃度の簡便かつ迅速な測定方法の系の確立と、それに基づくリアルタイムの投与量調節の方法論の必要性が明らかとなった。

成人例については、高齢者に対する ivBu の薬物動態試験を開始し、症例登録が進んでいる。

2. 前年までの研究成果

高齢者に対するシクロスポリンの至適投与量を検討する、薬物動態試験を含む用量設定試験を実施し、指摘投与開始量は5mg/kg/dayと若年齢と異なる事を明らかにした。またブスルファンの代謝に關与するグルタチオンSトランスフェラーゼの遺伝子多形を検出する測定系を確立し、薬物動態との関連を調査する試験のための基礎的検討を行い、投与量の個別化に向けた臨床試験を準備した。アデノウイルスによる出血性膀胱炎の治療にシドフォビルを使用する臨床試験を実施し、極めて有効な可能性が示され、新規薬剤として本邦にも導入する事の必要性を明らかにした。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本研究班の研究成果は、人種差、個人差が大きいとされている上記薬剤について、わが国固有のエビデンスを得ることにつながる。この結果からがん薬物療法の個別化、最適化が可能となり、造血幹細胞移植の治療成績向上と、適応拡大に大きく寄与するものと考えられ、一部の情報については、固形臓器移植領域においても応用可能なデータであると考ええる。また、移植前処置薬の適正使用と治療技術の均霑化を目指し、当研究班が収集したエビデンスを元に、日本造血細胞移植学会による「移植前処置療法のガイドライン」の作成に着手しており、来年度内に完成させる予定である。

4. 倫理面の配慮

本研究班が実施する臨床試験は平成16年厚生労働省告示「臨床試験に関する倫理指針」に準拠して計画、実施され、試験実施施設における倫理委員会の承認のもと、被検者から適切な方法でインフォームド・コンセントを得た後実施することとしている。また、遺伝子多形を調査項目に含む試験においては、これに加えて「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」にも準拠し、適切な個人情報保護を実施する予定である。

5. 発表論文

- 1) Kim SW, Mori S, et al. Busulfex (i.v. BU) and CY regimen before SCT: Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study. Bone Marrow Transplant 2009; 43: 611.
- 2) Fuji S, Mori S, et al. Possible association between obesity and posttransplantation complications including infectious diseases and acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 73.
- 3) Fuji S, Mori S, et al. Intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective matched-cohort study. Bone Marrow Transplant 2009; 44: 105.
- 4) Fuji S, Mori S, et al. Decreased insulin secretion in patients receiving tacrolimus as GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2009:

6. 研究組織

研究者名	分担する研究項目	最終卒業学校・卒業年次・学位・及び専門科目	所属及び現在の専門（研究実施場所）	所属施設における職名
森慎一郎	研究の総括	自治医科大学・平成元年卒・医学士・内科学	国立がんセンター中央病院 臨床検査部	医長
田野崎隆二	高齢者に対する免疫抑制剤投与法の適正化に関する臨床試験の計画と実施	慶應義塾大学医学部・昭和60年卒・医学博士・内科学	国立がんセンター中央病院 臨床検査部	医長
内田直之	静注 busulfan 製剤（Busulfex）を用いた移植前治療の最適化	九州大学医学部・平成5年卒・医学博士・血液学	国家公務員共済組合 虎の門病院 血液科	医員
中尾眞二	カルシニューリンインヒビターによる至適GVHD 予防法の検討	金沢大学大学院・医学研究科・昭和59年卒・医学博士・内科学	金沢大学大学院 医学系研究科	教授
山本弘史	PK/PD 理論に基づいた免疫抑制剤タクロリムスの投与量適正化に関する研究	東京大学薬学部大学院・薬学研究科・昭和57年卒・薬学博士	国立がんセンター中央病院 薬剤部	部長
山下 卓也	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	防衛医科大学校・平成3年卒・医学博士・血液学	東京都立駒込病院 血液内科	医員
長藤 宏司	難治性ウイルス感染症特にウイルス性出血性膀胱炎にに対する薬物療法の確立	九州大学医学部・昭和63年・医学博士・内科学	九州大学病院 第一内科 血液内科	助手 講師
河野 嘉文	小児患者における注射用ブスルファンの薬物動態	鹿児島大学医学部・昭和56年卒・医学博士・小児血液腫瘍学	鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 健康科学 小児発達機能病態学分野	教授
加藤裕久	造血幹細胞移植に用いられる薬剤のPK/PD プロファイルに関する研究	昭和大学薬学部・昭和52年卒・薬学博士・臨床薬理学	昭和大学薬学部 医薬品情報学教室 医薬品情報学	教授