

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(19151101)

課題番号:H20-がん臨床-一般-026

研究代表者:国立がんセンター中央病院 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、高齢者に対する至適経口投与開始量について検討する臨床試験 (RIST 0401 study) を昨年度より開始し、本年度その最終解析結果を明らかにした。高齢者に対しては薬剤添付文書の記載通りの 6mg/kg/day の投与量は過剰であり、5mg/kg/day が至適投与量であると結論された。シクロスポリンについては、肝障害時や腎障害時などの PK パラメーターに関するエビデンスのデータベース化を行っており、本邦で欠損しているデータについて、引き続き検討する予定である。一方、タクロリムスについても本年度薬物動態試験を実施した。37 例の同種造血幹細胞移植患者に対し、タクロリムス 0.03mg/kg 24hr 持続静注を開始し、その薬物動態より、タクロリムスクリアランス (CL<sub>Tac</sub>) を算出した。CL<sub>Tac</sub> は平均 0.044L/kg/hr であり、過去に報告されている固形臓器移植患者と比較して、有意に低かった。通常目標濃度である 10-15ng/ml を維持するために必要な持続投与量は 0.016mg/kg となり、添付文書に記載されている投与量の約半分であった。また、CL<sub>Tac</sub> は男性 0.036L/kg/hr、女性 0.057L/kg/hr と男女差を認めたが、年齢や前処置レジメンの影響を受けなかった。従って、男女差はタクロリムスの薬物動態の変動要因であり、男性においては添付文書の投与量に従うことにより、過量投与になる可能性が高い事が示された。また、CL<sub>Tac</sub> を推定するために、投与開始 24 時間後の血中濃度の逆数との関係をみたところ、有意な正の相関がみられた。しかし相関係数 0.57 と必ずしも精度の高い指標とは言えず、有用ではあるものの、より正確に投与量調節を行うために採血スケジュールを検討する必要があると思われた。

### ●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、本年度は、薬物動態の個体間変動が最も大きい事が知られており、本邦での治験では対象とされていなかった、小児に対する至適投与量設定が最重要課題と考え、薬物動態試験を実施した。諸外国では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が示されており、多数の海外の移植施設においてそれが実施されている。しかし、国内外の多くの移植施設において、ブスルファンの AUC を即座に測定して、本剤の投与量の調整を行う医療環境が十分に整備されておらず、より現実的な投与量設計の方法論の確立が望まれている。そこで、本研究班では前処置開始より 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計画し、実施している。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。小児患者に対して頻回の採血を必要とすることや、血中濃度測定が必要なことから、現時点では単施設での試験となっており、症例集積のスピードはゆっくりであるが、本研究結果から必要最低限の採血ポイントに絞った試験の計画が可能になると思われる。

成人例については、高齢者に対する ivBu の薬物動態試験を計画した。製薬企業が実施した全例調査の症例報告書が 2008 年 12 月時点でほぼ回収出来たとの情報を得ており、その結果から本邦において重大と思われる有害事象を抽出し、有害事象と生着をエンドポイントとした試験として完成し、来年度に実施予定である。

## 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実施し、完遂した。またブスルファンの代謝に関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。

## 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する。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. Yamasaki S, Mori S et al. Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens. *Transpl Infect Dis* 10(4):252-259, 2008.
2. Saito B, Mori S et al. Impact of T cell chimerism on clinical outcome in 117 patients who underwent allogeneic stem cell transplantation with a busulfan-containing reduced-intensity conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 14(10):1148-1155, 2008.
3. Murashige N, Mori S et al. Characterization of acute graft-versus-host disease following reduced-intensity stem-cell transplantation from an HLA-identical related donor. *Am J Hematol* 83(8):630-634, 2008.
4. Morita-Hoshi Y, Mori S et al. Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 41(6):515-521, 2008.
5. Kitagawa Y, Mori S et al. Isolated granulocytic sarcoma of the small intestine successfully treated with chemotherapy and bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 2008.
6. Kimura F, Mori S et al. Impact of AB0-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. *Haematologica* 93(11):1686-1693, 2008.
7. Fuji S, Mori S et al. Preengraftment serum C-reactive protein (CRP) value may predict acute graft-versus-host disease and nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 14(5):510-517, 2008.

## 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 <sup>®</sup> 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