



Pharmacokinetics-based optimal dose prediction of donor source-dependent response to mycophenolate mofetil in unrelated hematopoietic cell transplantation

Wakahashi, Kanako

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6787号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006787>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Pharmacokinetics-based optimal dose prediction of donor source-dependent response to mycophenolate mofetil in unrelated hematopoietic cell transplantation

非血縁者間造血細胞移植におけるミコフェノール酸モフェチル至適投与量の体内薬物動態に基づく解析

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

血液内科学

(指導教員：南博信教授)

若橋 香奈子

<背景>

移植片対宿主病 (GVHD) は同種造血細胞移植 (allo-SCT) 後の主要な致死合併症である。allo-SCT 後に GVHD 予防としてサイクロスポリン (CsA) またはタクロリムス (FK506) と短期メソトレキセート (MTX) 投与の併用がゴールドスタンダードである。

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は固形臓器移植後の免疫抑制剤として近年使われており、allo-SCT 後の GVHD 予防においても MTX の代替薬として使われるようになった。そして現在では MMF が粘膜障害を起こさないことや生着を促進することが知られている。

我々は経時的薬物動態モニタリングによって、allo-SCT 後の MMF の 1 日投与量を同量にした場合、12 時間毎投与よりも 8 時間毎投与のほうが、MMF の活性型代謝物であるミコフェノール酸 (MPA) の血中濃度を高く維持できる可能性を報告した。しかし、MPA のより高い血中濃度が実際に好ましいアウトカムに繋がるかは不明である。

本研究では非血縁者間同種骨髄移植 (allo-BMT) と臍帯血移植 (CBT) において 0-24 時間の血漿 MPA 曲線下面積 (AUC_{0-24h}) によって患者集団を層別化し、MMF の臨床的な効果を後方視的に解析した。

<方法>

2005 年 5 月から 2009 年 1 月の間に神戸大学病院にて allo-SCT を施行された計 50 例 (非血縁者間末梢血幹細胞移植 8 例、血縁者間 BMT 2 例、非血縁者間 BMT 17 例、非血縁者間 CBT 23 例) を MPA 薬物動態解析研究に登録した。これらの患者のうち、全ての非血縁者間 BMT および CBT 症例において移植後のアウトカム [急性 GVHD、慢性 GVHD、全生存期間 (OS)、無病生存期間 (DFS)] と MPA-AUC_{0-24h}、day16 C_{2h} (MMF 投与後 2 時間の MPA ピーク血中濃度) との関係性を評価した。OS、DFS からは非血縁者間 BMT で生着不全を 2 次移植にて救済した 1 例、FK506 内服コンプライアンス不良による急性 GVHD 1 例、CBT で自己造血が立ち上がった 1 例、生着不全を 2 次移植にて救済した 1 例を除外した。再発率からは再生不良性貧血 1 例を除外、GVHD の発症率からは非血縁者間 BMT で類洞閉塞症候群により早期死亡した 1 例、CBT で生着前に感染症死した 1 例を除外した。

allo-SCT 後の免疫抑制として全例で FK506 と MMF の併用投与を施行した。FK506 は 0.03mg/kg を移植前日より持続静脈内投与し、のちに経口投与へ移行した。MMF は SCT の 4-6 時間後に経口投与開始し、引き続き 12 時間毎投与 (15-25mg/kg/dose、1 日 3g まで増量した例を含む) あるいは 8 時間毎投与 (1 回 1000mg 分 3 投与) を行った。MMF は通常 day30 まで投与し、それ以降は個々の GVHD のリスクに応じて漸減、中止した。MPA 血中濃度測定は SCT 後 day2、9、16 に施行した。本研究は神戸大学病院 IRB 承認のもとに各患者より同意書を得て行われた。

<結果>

1. MPA 血中濃度

1 日 3g 投与において分 2 投与群 (n=10) と分 3 投与群 (n=31) のいずれのグループにおいても day16 での MPA 血中濃度は個体間のバラツキが非常に大きかった。

分2投与群と比較し、分3投与群のAUC_{0-24h}は高い傾向にあった[mean±SEM: 27.52±3.30 μg·h/ml (n=10) 分2 vs. 44.08±4.88 μg·h/ml (n=31) 分3, p=0.050]。全症例のAUC_{0-24h}中央値は30.4 μg·h/ml (n=41)であったため、本研究での移植後アウトカムをAUC_{0-24h}が30 μg·h/mlより高い群(高AUC群)と低い群(低AUC群)において検討することとした。

2. AUC_{0-24h}とC_{2h}の相関関係

day2、9、16のMPA C_{2h}とAUC_{0-24h}は非常に強い相関がみられた(r²=0.657, p<0.0001)。このことはワンポイントで測定可能なC_{2h}がAUC_{0-24h}を代用できる可能性を示している。線形相関からはC_{2h} 2.5 μg/mlがAUC_{0-24h} 30 μg·h/mlに相当していた。また、allo-SCT後の生着や急性GVHDが始まる時期であるday16のみをピックアップして解析したところ、day16のみでもC_{2h}とAUC_{0-24h}には強い相関を認め(r²=0.641, p<0.0001)、C_{2h} 2.5 μg/mlがやはりAUC_{0-24h} 30 μg·h/mlに相当していた。そこで我々は臨床アウトカムをAUC_{0-24h}のみでなく、AUC_{0-24h}のシンプルな代用値としてC_{2h}でも解析することとした。

3. 急性および慢性GVHD

全症例におけるSCT後グレードII-IVの急性GVHDは高AUC群では低AUC群に比較し、累積発症率が有意に低く(15.8 vs. 46.7%, p<0.05)、これは非血縁者間BMTに起因していた(0 vs. 60%, p=0.07)。CBTではAUC_{0-24h}に関係なく、急性GVHDの発症率が低かった(20%)。これらの結果はday16 C_{2h}での解析でも再現性があり、更に明確な有意差を認めた。非血縁者間BMT後Extensive慢性GVHDは高AUC群では低AUC群よりも、累積発症率が低い傾向であった(0 vs. 44.4%, p=0.12)。CBTではAUC_{0-24h}に関係なくextensive慢性GVHDの発症はみられなかった。また、day16 C_{2h}での解析でも同様の結果が得られた。

4. OS、DFS、再発率、非再発死亡

非血縁者間allo-BMTにおいて、高AUC群では低AUC群に比較し3年の観察期間、中央値646日(22-1633日)でOSおよびDFSが優れている傾向があったが(80%; 95% CI 44.9-100 vs. 40%; 95% CI 9.6-70.4%)、統計的有意差を認めなかった。再発率はいずれの集団においても低かった(0%; 高AUC群、22.2%; 低AUC群)。非再発死亡は高AUC群が低AUC群よりも低い傾向にあり、day16 C_{2h}での解析でも同様の結果であったがいずれも統計学的有意差はなかった。

驚いたことに、CBTではこれらの結果が完全に逆であった。高AUC群ではOS(30%; 95% CI 6.9-53.1%, p=0.054)およびDFS(18.8%; 95% CI 0-37.9%, p<0.05)が著明に低く、これは高い再発率(72%, p<0.05)に起因していた。一方低AUC群は少数例の解析ではあるが再発がなく、高いOS(80%; 95% CI 44.9-100%, p=0.054)とDFS(80%; 95% CI 44.9-100%, p<0.05)を示した。しかしながら高day16 C_{2h}ではこの再発死亡のハイリスクな集団を抽出できなかった。非再発死亡はAUC_{0-24h}、day16 C_{2h}の高低に関わらずCBTでは低かった。

<考察>

MMF投与後の血中MPA濃度は非常に個体間格差が大きく、本研究ではallo-SCTにおいてMMFの高い利益を享受できる特定の患者集団を見出した。MMFの有益性はSCT後早期の薬物

動態パラメーターによって予測される。従って、我々は非血縁者間allo-SCT後のMMF投与量のストラテジーをドナーソースおよび各症例のAUC_{0-24h}あるいはday16 C_{2h}に基づいて決定することを提唱する。

1. 非血縁者間BMT

MMFはAUC_{0-24h} >30 μg·h/mlとなる場合には非血縁者間BMTにおいて特に有用である。AUCの低い症例ではMMFの増量やGVHDに対して他の免疫抑制剤を早期に追加を検討することが望ましい。

2. 非血縁者間CBT

非血縁者間allo-BMTとは対照的にAUC_{0-24h} <30 μg h/mlはGVHD予防に十分であり、このコンディションが再発を避けるにも必要であるかもしれない。CBT後には高いAUCに対してMMFの減量が要求されるケースがあると考えられる。

AUC_{0-24h}のモニタリングは患者への負担や施行にかかる時間など、実用的ではない部分もある。本研究はシングルポイントのMPA C_{2h}が特にGVHDの評価においてAUCの良い代用となることを示した。SCT後day2、9、16におけるAUCは各個人の中ではバラツキが少ないことより、いつMPA C_{2h}を測定するかは厳密に決める必要はないが、CBTにおける再発率の評価に関してはC_{2h}は単純化し過ぎているかもしれない。しかし我々の研究はこのシンプルなパラメーターを測定することによって、個人に応じたMMF投与ストラテジーがallo-SCTのアウトカムを有意に改善する可能性を見出した。本研究は少数例のヘテロな集団での後方視的解析であり、個別化投与のランダム化前方視的試験がMMFの隠された有用性を明らかにするために必要である。

(3653字)

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2648 号	氏 名	若橋 香奈子
論文題目 Title of Dissertation	非血縁者間造血細胞移植におけるミコフェノール酸モフェチル至適投与量の体内薬物動態に基づく解析 Pharmacokinetics-based optimal dose prediction of donor source-dependent response to mycophenolate mofetil in unrelated hematopoietic cell transplantation		
審査委員 Examiner	主 査 森 信 雄 Chief Examiner 副 査 平 井 み づ け Vice-examiner 副 査 西 慎 一 Vice-examiner		

（要旨は1, 000字～2, 000字程度）

<背景>

移植片対宿主病（GVHD）は同種造血細胞移植（allo-SCT）後の主要な致死合併症である。allo-SCT 後に GVHD 予防としてサイクロスポリン（CsA）またはタクロリムス（FK506）と短期メソトレキセート（MTX）投与の併用がゴールドスタンダードである。

ミコフェノール酸モフェチル（MMF）は allo-SCT 後の GVHD 予防においても MTX の代替薬として使われるようになった。MMF が粘膜障害を起こさないことや生着を促進することが知られているが、MMF の活性型代謝物であるミコフェノール酸（MPA）の血中濃度と臨床的効果との関係は不明である。

本研究では非血縁者間同種骨髄移植（allo-BMT）と臍帯血移植（CBT）において 0-24 時間の血漿 MPA 曲線下面積（AUC_{0-24h}）によって患者集団を層別化し、MMF の臨床的な効果を後方視的に解析した。

<方法>

2005 年 5 月から 2009 年 1 月の間に神戸大学病院にて allo-SCT 後の薬物動態解析研究に登録した計 50 例のうち、非血縁者間 BMT および CBT 症例において移植後のアウトカムと MPA-AUC_{0-24h}、day16 C_{2h}（MMF 投与後 2 時間の MPA ピーク血中濃度）との関係を評価した。allo-SCT 後の免疫抑制として全例で FK506 と MMF の併用投与を施行し、MMF は SCT の 4-6 時間後に経口投与開始し、引き続き 12 時間毎（1 日 1.5-3g）あるいは 8 時間毎投与（1 日 3g）を行った。MMF は通常 day30 まで投与し、それ以降は個々の GVHD のリスクに応じて漸減、中止した。MPA 血中濃度測定は SCT 後 day2、9、16 に施行した。

<結果>

1. MPA 血中濃度

1 日 3g 投与において分 2 投与群と分 3 投与群のいずれのグループにおいても MPA 血中濃度は個体間のバラツキが非常に大きかった。全症例の AUC_{0-24h} 中央値は 30.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であったため、本研究での移植後アウトカムを AUC_{0-24h} が 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ より高い群（高 AUC 群）と低い群（低 AUC 群）において検討することとした。

2. AUC_{0-24h} と C_{2h} の相関関係

MPA C_{2h} と AUC_{0-24h} は非常によい相関がみられた。線形相関からは C_{2h} 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が AUC_{0-24h} 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ に相当していた。

3. 急性および慢性 GVHD

非血縁者間 BMT 後においてグレード II-IV の急性 GVHD および extensive 慢性 GVHD は高 AUC 群では低 AUC 群に比較し、累積発症率が低い傾向であった。CBT では AUC に関係なく、急性 GVHD の発症率が低く、extensive 慢性 GVHD の発症はみられなかった。これらの結果は C_{2h} での解析でも再現性があった。

4. OS、DFS、再発率、非再発死亡

allo-BMTにおいて、高AUC群では低AUC群に比較しOSおよびDFSが優れている傾向があり、再発率はいずれの集団においても低かった。非再発死亡は高AUC群が低AUC群よりも低い傾向にあり、C_{2h}での解析でも同様の結果であった。驚いたことに、CBTではこれらの結果が完全に逆であった。高AUC群ではOSおよびDFSが著明に低く、これは高い再発率に起因していた。一方低AUC群は少数例の解析ではあるが再発がなく、高いOSとDFSを示した。しかしながら高C_{2h}ではこの再発死亡のハイリスクな集団を抽出できなかった。非再発死亡はAUC、C_{2h}の高低に関わらずCBTでは低かった。

<考察>

MMF投与後の血中MPA濃度は非常に個体間格差が大きく、本研究ではallo-SCTにおいてMMFの高い利益を享受できる特定の患者集団を見出した。MMFの有益性はSCT後早期の薬物動態パラメーターによって予測される。従って、我々は非血縁者間allo-SCT後のMMF投与量のストラテジーをドナーソースおよび各症例のAUCあるいはday16 C_{2h}に基づいて決定することを提唱する。

1. 非血縁者間 BMT

MMFは高いAUCとなる場合には非血縁者間BMTにおいて特に有用である。AUCの低い症例ではMMFの増量やGVHDに対して他の免疫抑制剤を早期に追加を検討することが望ましい。

2. 非血縁者間 CBT

非血縁者間allo-BMTとは対照的に低いAUCでもGVHD予防に十分であり、このコンディションが再発を避けるにも必要であるかもしれない。CBT後には高いAUCに対してMMFの減量が要求されるケースがあると考えられる。

本研究は、同種造血細胞移植後の移植片対宿主病の予防におけるミコフェノール酸モフェチル（MMF）の役割を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかったMMFの血中濃度と同種造血細胞移植後の移植片対宿主病の発症との関連について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。