



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 $\pm$ SEM: 27.52 $\pm$ 3.30 μ g $\cdot$ h/ml ($n=10$) 分 2 vs. 44.08 $\pm$ 4.88 μ g $\cdot$ h/ml ($n=31$) 分 3, $p=0.050$]。全症例の AUC_{0-24h} 中央値は 30.4 μ g $\cdot$ 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 μ g $\cdot$ 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} は非常によい相関がみられた ($r^2=0.657$, $p<0.0001$)。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 μ g /ml が AUC_{0-24h} 30 μ g $\cdot$ 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 ($r^2=0.641$, $p<0.0001$)、 C_{2h} 2.5 μ g /ml がやはり AUC_{0-24h} 30 μ g $\cdot$ 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 投与量の戦略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 $AUC_{0-24h} > 30 \mu g \cdot h/ml$ 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 $AUC_{0-24h} < 30 \mu g \cdot h/ml$ 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 投与戦略が 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。