Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-04

Pharmacokinetics of intravenous mycophenolate mofetil in allogeneic hematopoietic stem cell-transplanted Japanese patients

Kurata, Keiji

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2018-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第7251号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007251

※ 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 of intravenous mycophenolate mofetil in allogeneic hematopoietic stem cell-transplanted Japanese patients

同種造血幹細胞移植日本人患者におけるミコフェノール酸モフェチル静注製剤の薬物動態解析

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
腫瘍・血液内科学
（指導教員：南博信教授）
倉田啓史

【緒言】

同種造血幹細胞移植（同種移植）は、血液悪性腫瘍を中心とした各種疾患の根治療法として広く行われている。移植片対宿主病（GVHD）は同種移植における治療関連合併症で重要な位置を占めており、治療関連死亡の原因の 15-30%にも及ぶ。急性 GVHD 予防として、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）とメトトレキサートの 2 剤併用療法が広く行われてきた。しかし、メトトレキサートは粘膜障害や生着不全、腎障害などの臓器障害といった副作用がしばしば問題となる。ミコフェノール酸モフェチル（MMF）はミコフェノール酸（MPA）のプロドラッグであり、プリン合成経路を阻害することにより、リンパ球の細胞増殖や活性化を選択的に阻害する。MTX を用いた GVHD 予防と比較して、GVHD 予防効果は同等ながら、血球の回復が早く、口内炎が少ないというメタ解析の報告がある。また、MPA 血中濃度が低いと、重症 GVHD 発症頻度が増加する可能性も示されている。近年、本邦においても MMF の使用例数が増加しており、有効かつ安全な GVHD 予防薬として期待されている。MMF 経口製剤における過去の報告では、造血幹細胞移植における MPA 血中濃度は健常人や臓器移植と比較して低い傾向にあった。これは、移植前処置に伴う高度の粘膜障害に伴う MMF の吸収障害が一因であると推定される。

移植前処置に伴う重症粘膜障害や下痢、嘔気などを認める症例においては、MMF 静注製剤が有効な手段であると考えられる。このため、我々は日本人の同種移植患者において、MMF 静注製剤の薬物動態（PK）解析と安全性評価を行った。

【対象と方法】

血液悪性腫瘍に対して同種移植が予定されている患者を対象とした。ドナーソースは骨髄、末梢血及び臍帯血の全てを含み、前処置の種類は規定しなかった。高度の栄養障害や臓器障害、コントロール不良な感染症を有する患者等は対象から除外した。カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン又はタクロリムス）との併用下で、MMF は 1000mg を 8 時間毎（末梢血又は骨髄）又は 12 時間毎（臍帯血）に移植日（day 0）から静注投与を開始し、同じ用法用量で day 11 に経口投与へと変更した。

PK 解析のための血液検体は、静注投与中である day 2 及び day 9 に、投与前、0.5・1・2・4・8 時間後及び 12 時間後（臍帯血のみ）、経口投与変更後である day 16 に、投与前、1・2・4・8 時間後及び 12 時間後（臍帯血のみ）に採取した。末梢静脈血液を EDTA 加採血管に 2ml 採取し、直ちに直ちに血清分離し、-80℃に保存した。血清中の MPA 濃度は逆相 HPLC 分析によって測定した。薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析により算出し、線形台形法を用いて計算した。

【結果】

2011 年 1 月から 2016 年 7 月の期間で、10 人の同種移植患者が登録された。年齢中央値は 51 歳（19-89 歳）で、性別は男性 6 人、女性 4 人であった。背景疾患は急性骨髄性白血病が 6、

急性リンパ芽球性白血病が 3 例、成人 T 細胞性リンパ腫/白血病が 1 例であった。ドナーソースとしては血縁末梢血が 2 例、非血縁骨髄が 1 例、臍帯血が 7 例であり、平均輸注有核細胞数はそれぞれ、5.78×10^6/kg 、2.86×10^6/kg、0.20×10^6/kg であった。移植前処置として、骨髄破壊的前処置が 3 例、骨髄非破壊的前処置が 7 例に施行され、そのうち 9 例に全身放射線照射が施行された。また、全患者が 30 日間の MMF 投与を完遂した。

Day 2（静注）、Day 9（静注）、及び Day 16（経口）の PK パラメーターはそれぞれ以下の通りであった。C_{trough}: 0.25μg/mL・0.35μg/mL・0.37μg/mL、C_{max}:10.8μg/mL、9.17μg/mL、5.51μg/mL、T_{max}：1.7h・1.8h・1.9h、AUC_{0-tau}：31.9 μg*h/mL・26.5 μg*h/mL・20.4 μg*h/mL。AUC の個人間変動はおよそ 3 倍であった。腸肝循環に伴う MPA 血中濃度の再上昇は見られなかった。静注投与である Day 2 と Day 9 の間に PK パラメーターの有意差は見られなかった。一方、静注投与時の AUC_{0-tau} 及び C_{max} は、経口投与時（Day 16）と比較して有意に高かった。バイオアベイラビリティは 80.5±29.8%であった。また、AUC_{0-tau} と C_{2h} の相関係数は 0.86 であった。
好中球生着は 9 例に認め、生着までの日数の中央値は 18 日であった。残る 1 例は、一次生着不全に引き続く細菌性肺炎で死亡した。皮膚の急性 GVHD（GradeⅡ）を 2 例に認めた。口内炎（GradeⅢ）と下痢（GradeⅢ）をそれぞれ 1 例ずつ認めたが、いずれも MMF の中断を必要とする事なく改善した。また、CMV 抗原血症は 60%に見られたが、CMV 感染症の発症は認めなかった。

【考察】

本試験は、同種移植日本人患者を対象とした MMF 静注製剤の PK 試験に関する最初の報告である。人種差は GVHD 発症リスク因子として知られており、特定の人種を対象とした免疫抑制剤の PK 試験は重要な情報となる。本試験における MMF 静注後の AUC は、経口投与後の AUC と比較して有意に高かった。Okamura らは、同様の試験デザインで同種移植日本人患者を対象とした MMF 経口製剤の PK 試験を行い、Day 2 と Day 9 の MPA-AUC はそれぞれ 16.9 μg*h/mL と 15.9μg*h/mL と報告している。

MPA-AUC が高いと急性 GVHD の発症頻度が少ない事が複数の報告によって示唆されているが、MPA 血中濃度と GVHD 発症頻度の関係については結論が出ていない。本試験では重症急性 GVHD は見られず、急性 GVHD（GradeⅡ-Ⅳ）の発症頻度も 20%と低かった。MMF 静注投与は急性 GVHD 予防における至適濃度を容易に達成する事ができる可能性が示唆される。

AUC の測定のため複数回の採血を行う事は、日常臨床では困難である。本試験では、MPA-AUC と C_{2h} に高い相関が見られた。血中濃度に基づく投与量調整のために、単回採血による C_{2h} の測定が MPA-AUC の推定に有効である可能性が示唆される。

主要な毒性として下痢が認められたが、GradeⅢは 1 例に留まり、毒性による MMF の中止や減量は行われなかった。

本試験の限界としては、症例数が少ない事、基礎疾患や前処置、ドナーソースなどの患者背景が多様である事が挙げられる。

【結語】

結論として、MMF 静注製剤は同種移植日本人患者においても安全かつ有効に投与することができた。移植後早期の重篤な口内炎や嘔気を有する患者においては、MMF 静注製剤は有効な代替手段である。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2796号	氏　名	倉田　啓史
論文題目 Title of Dissertation	Pharmacokinetics of intravenous mycophenolate mofetil in allogeneic hematopoietic stem cell-transplanted Japanese patients 同種造血幹細胞移植日本人患者におけるミコフェノール酸モフェチル静注製剤の薬物動態解析		
審査委員 Examiner	主　査 Chief Examiner 副　査 Vice-examiner 副　査 Vice-examiner	古屋敷智之 [illegible] 森信暁雄	

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

【目的】

同種造血幹細胞移植（同種移植）は、血液悪性腫瘍を中心とした各種疾患の根治療法として広く行われている。移植片対宿主病（GVHD）は同種移植における治療関連合併症で重要な位置を占めており、治療関連死亡の原因の 15-30%にも及ぶ。急性 GVHD 予防として、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）とメトトレキサートの２剤併用療法が広く行われてきた。しかし、メトトレキサートは粘膜障害や生着不全、腎障害などの臓器障害といった副作用がしばしば問題となる。ミコフェノール酸モフェチル（MMF）はミコフェノール酸（MPA）のプロドラッグであり、プリン合成経路を阻害することにより、リンパ球の細胞増殖や活性化を選択的に阻害する。メトトレキサートを用いた GVHD 予防と比較して、GVHD 予防効果は同等ながら、血球の回復が早く、口内炎が少ないというメタ解析の報告がある。また、MPA 血中濃度が低いと、重症 GVHD 発症頻度が増加する可能性も示されている。近年、本邦においても MMF の使用例数が増加しており、有効かつ安全な GVHD 予防薬として期待されている。MMF 経口製剤における過去の報告では、造血幹細胞移植における MPA 血中濃度は健常人や臓器移植と比較して低い傾向にあった。これは、移植前処置に伴う高度の粘膜障害に伴う MMF の吸収障害が一因であると推定される。

移植前処置に伴う重症粘膜障害や下痢、嘔気などを認める症例においては、MMF 静注製剤が有効な手段であると考えられる。このため、我々は日本人の同種移植患者において、MMF 静注製剤の薬物動態（PK）解析と安全性評価を行った。

【方法】

血液悪性腫瘍に対して同種移植が予定されている患者を対象とした。ドナーソースは骨髄、末梢血及び臍帯血の全てを含み、前処置の種類は規定しなかった。高度の栄養障害や臓器障害、コントロール不良な感染症を有する患者等は対象から除外した。カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン又はタクロリムス）との併用下で、MMF は 1000mg を 8 時間毎（末梢血又は骨髄）又は 12 時間毎（臍帯血）に移植日（day 0）から静注投与を開始し、同じ用法用量で day 11 に経口投与へと変更した。

PK 解析のための血液検体は、静注投与中である day 2 及び day 9 に、投与前、0.5・1・2・4・8 時間後及び 12 時間後（臍帯血のみ）、経口投与変更後である day 16 に、投与前、1・2・4・8 時間後及び 12 時間後（臍帯血のみ）に採取した。末梢静脈血液を EDTA 加採血管に 2ml 採取し、直ちに直ちに血清分離し、-80℃に保存した。血清中の MPA 濃度は逆相 HPLC 分析によって測定した。薬物動態パラメーターはノンコンパートメントモデル解析により算出し、線形台形法を用いて計算した。

【結果】

2011 年 1 月から 2016 年 7 月の期間で、10 人の同種移植患者が登録された。年齢中央値は 51 歳（19-89 歳）で、性別は男性 6 人、女性 4 人であった。背景疾患は急性骨髄性白血病が 6、急性リンパ芽球性白血病が 3 例、成人 T 細胞性リンパ腫/白血病が 1 例であった。ドナーソースとしては血縁末梢血が 2 例、非血縁骨髄が 1 例、臍帯血が 7 例であり、平均輸注有核細胞数はそれぞれ、5.78×10^6/kg 、2.86×10^6/kg、0.20×10^6/kg であった。移植前処置として、骨髄破壊的前処置が 3 例、骨髄非破壊的前処置が 7 例に施行され、そのうち 9 例に全身放射線照射が施行された。また、全患者が 30 日間の MMF 投与を完遂した。

Day 2（静注）、Day 9（静注）、及び Day 16（経口）の PK パラメーターはそれぞれ以下の通りであった。Ctrough：0.25μg/mL・0.35μg/mL・0.37μg/mL；Cmax：10.8μg/mL・9.17μg/mL・5.51μg/mL；Tmax：1.7h・1.8h・1.9h；AUC0-tau：31.9 μg*h/mL・26.5 μg*h/mL・20.4 μg*h/mL。AUC の個人間変動は約 3 倍であった。腸肝循環に伴う MPA 血中濃度の再上昇は見られなかった。静注投与である Day 2 と Day 9 の間に PK パラメーターの有意差は見られなかった。一方、静注投与時の AUC0-tau 及び Cmax は、経口投与時（Day 16）と比較して有意に高かった。バイオアベイラビリティは 80.5±29.8%であった。また、AUC0-tau と C2h の相関係数は 0.86 であった。

好中球生着は 9 例に認め、生着までの日数の中央値は 18 日であった。残る 1 例は、一次生着不全に引き続く細菌性肺炎で死亡した。皮膚の急性 GVHD（Grade II）を 2 例に認めた。口内炎（Grade III）と下痢（Grade III）をそれぞれ 1 例ずつ認めたが、いずれも MMF の中断を必要とする事なく改善した。また、CMV 抗原血症は 60%に見られたが、CMV 感染症の発症は認めなかった。

【結論】

MMF 静注製剤は同種移植日本人患者においても安全かつ有効に投与することができた。移植後早期の重篤な口内炎や嘔気を有する患者においては、MMF 静注製剤は有効な代替手段である。

以上、本研究は、日本人の同種移植患者において、MMF 静注製剤の薬物動態解析と安全性を明らかにしたものであり、同種移植における GVHD 予防法を理解する上で重要な貢献をし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。