

# 学位論文内容要旨

国立成育医療研究センター薬剤部

氏名：歌野 智之

題目：小児患者に対する造血幹細胞移植における薬物治療の適正化

## <要旨>

### 【背景】

造血幹細胞移植では、前処置で使用される抗がん薬や感染予防として使用される抗真菌薬や抗ウイルス薬、移植片対宿主病（GVHD）予防として使用される免疫抑制薬など、多くの医薬品が使用される。特に小児患者においては、医薬品の薬物動態が成人とは異なる場合があり、成人でのエビデンスが小児では適用できない場合がある。また、小児期は年齢や体重などにより薬物動態が変化することがあり、成人で明らかとなったエビデンスに関して、幅広い年齢層の小児患者を対象とした検証が必要である。なかでも、ブスルファン<sup>1</sup>とタクロリムス<sup>2</sup>に関しては、小児患者の造血幹細胞移植において薬物動態に基づいた治療の適正化が求められている。

ブスルファンの薬効および毒性は濃度-時間曲線下面積（AUC）に関連することが示され、少ない採血により得られた血中濃度から AUC を算出する limited sampling strategy（LSS）が検討されているが、小児での報告は限られており、幅広い年齢層の小児患者を対象とした検証が必要である。

タクロリムスは GVHD 予防として広く使用されており、厳重な血中濃度モニタリングにより投与量調節が行われる。この際、真菌感染予防として併用されるボリコナゾールは CYP3A4 阻害作用を有し、タクロリムスの血中濃度を上昇させることが知られている。小児期は年齢により薬物動態が異なる可能性が示唆されており<sup>2</sup>、小児患者においてボリコナゾール併用がどの程度タクロリムスの血中濃度に影響を及ぼすか明らかにする必要がある。

## <研究 1>

小児における静注ブスルファンの AUC を推定するための LSS の検討

### 【目的】

LSS を用いて、小児患者における静注ブスルファンの AUC を、可能な限り少ない採血回数で得られた血中濃度から、精度良く算出する方法を検討する

### 【方法】

#### 1. 対象

2015 年 8 月から 2020 年 5 月までに国立成育医療研究センターで静注ブスルファンを使用した小児造血幹細胞移植患者 57 名、合計 87 回のブスルファン投与を対象とした。なお、ブスルファンの投与方法は、2 時間かけて投与している投与方法を対象とした。



## 2. ブスルファンの薬物動態解析

ブスルファンの血中濃度測定はブスルファン投与開始 1、2、3、4、6 時間後 (C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>6</sub>) のいずれかの採血点で行われ、1 患者あたり 3-5 回の採血を行った。実測 AUC<sub>0-∞</sub>は、1 患者の全採血点を用いて薬物動態解析ソフトウェアである Phoenix® WinNonlin 7.0 を使用し、1-コンパートメントモデルを用いて算出した。

## 3. LSS の評価

各採血点と薬物動態解析ソフトウェアより求めた実測 AUC<sub>0-∞</sub>より回帰式を算出した。各患者における各採血点のブスルファン血中濃度と回帰式を用い、予測 AUC<sub>0-∞</sub>を算出した。実測 AUC<sub>0-∞</sub>と予測 AUC<sub>0-∞</sub>との関連性は決定係数 ( $r^2$ )、正確性は平均絶対パーセント誤差 (MAPE) を用いて評価し、関連性は  $r^2 > 0.9$ 、正確性は MAPE < 10% を許容範囲とした。また、サブグループ解析として、小児患者の体重毎 ([<9 kg], [≤9, <16 kg], [16≤, ≤23 kg], [23<, ≤34 kg], [>34 kg]) に層別化し、LSS の評価を行った。外部データを用い、絶対パーセント誤差 < 15% を許容範囲として構築した LSS の外的妥当性を評価した。

### 【結果】

1 点の採血点を用いた LSS の評価では、各採血点に基づいた予測 AUC<sub>0-∞</sub>は実測 AUC<sub>0-∞</sub>との関連性や正確性は低かった。また、各採血点による LSS の評価を比較すると、C<sub>6</sub>に基づいた予測 AUC<sub>0-∞</sub>が最も実測 AUC<sub>0-∞</sub>と関連性があり、正確性が高かった ( $r^2 = 0.789$ 、MAPE 11%)。一方、2 点の採血点を用いた LSS の評価では、C<sub>3</sub> と C<sub>6</sub>に基づいた予測 AUC<sub>0-∞</sub>が唯一、実測 AUC<sub>0-∞</sub>との関連性および正確性が許容範囲内であり、最も高い関連性および正確性を示した ( $r^2 = 0.943$ 、MAPE 6.4%) (Table 1)。

Table 1 重回帰分析によるブスルファン AUC の予測性能

Sampling times	Number of samples	LSS equation for AUC <sub>0-∞</sub>	$r^2$	MAPE (%)	MAPE (95%CI)
<b>One-point models</b>					
C <sub>1</sub>	45	0.809 C <sub>1</sub> + 417.8	0.505	21.1	15.2-27.0
C <sub>2</sub>	87	0.669 C <sub>2</sub> + 255.5	0.545	18.0	14.8-21.2
C <sub>3</sub>	75	1.094 C <sub>3</sub> + 209.2	0.743	13.0	10.4-15.6
C <sub>4</sub>	84	2.205 C <sub>4</sub> + 25.6	0.777	11.5	9.7-13.2
C <sub>6</sub>	82	2.789 C <sub>6</sub> + 216.3	0.789	11.0	9.2-12.8
<b>Two-point models</b>					
C <sub>3</sub> , C <sub>4</sub>	72	0.515 C <sub>3</sub> + 1.461 C <sub>4</sub> + 7.11	0.858	9.8	8.3-11.3
C <sub>4</sub> , C <sub>6</sub>	80	1.185 C <sub>4</sub> + 1.651 C <sub>6</sub> + 34.2	0.894	7.5	6.2-8.8
C <sub>3</sub> , C <sub>6</sub>	70	0.648 C <sub>3</sub> + 1.672 C <sub>6</sub> + 92.3	0.943	6.4	5.3-7.5
<b>Three-point models</b>					
C <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> , C <sub>6</sub>	68	0.520 C <sub>3</sub> + 0.507 C <sub>4</sub> + 1.400 C <sub>6</sub> + 38.5	0.955	5.9	5.0-6.8

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve; Cn, busulfan plasma concentration (ng/mL) after the start of infusion; LSS, limited sampling strategy; MAPE, mean absolute percentage error; CI, confidence interval.

採血点 1 点においては、体重 > 23 kg の小児患者では、C<sub>6</sub>に基づいた予測 AUC<sub>0-∞</sub>が実測 AUC<sub>0-∞</sub>と関連性が高く、正確に予測していた ( $r^2 = 0.937$ 、MAPE 5.9%)。一方、体重 ≤ 23 kg の小児患者では、C<sub>6</sub>のみの採血点 1 点に基づいた予測 AUC<sub>0-∞</sub>は実測 AUC<sub>0-∞</sub>との関連性や正確性は低く ( $r^2 = 0.782$ 、MAPE 11.4%)、C<sub>3</sub> と C<sub>6</sub>の採血点 2 点に基づいた予測 AUC<sub>0-∞</sub>が実測 AUC<sub>0-∞</sub>との関連性が高く、正確に予測していた ( $r^2 = 0.963$ 、MAPE 5.7%) (Table 2)。



Table 2 患者体重別ブスルファン AUC の予測性能

Body weight	Number of samples	LSS equation for $AUC_{0-\infty}$	$r^2$	MAPE (%)	MAPE (95%CI)
<b>Models based on <math>C_6</math></b>					
<9 kg	14	$2.508 C_6 + 262.8$	0.841	10.8	7.0-14.6
9≤, <16 kg	33	$3.610 C_6 + 113.6$	0.826	10.0	6.9-13.1
16≤, ≤23 kg	15	$2.639 C_6 + 246.6$	0.762	10.6	5.8-15.4
23<, ≤34 kg	8	$2.788 C_6 + 158.9$	0.929	8.9	6.0-11.8
>34 kg	12	$2.866 C_6 + 108.9$	0.956	4.0	2.3-5.7
≤23 kg	62	$3.036 C_6 + 192.0$	0.782	11.4	9.3-13.5
>23 kg	20	$2.820 C_6 + 132.6$	0.937	5.9	3.9-7.9
<b>Models based on <math>C_3</math> and <math>C_6</math></b>					
≤23 kg	50	$0.778 C_3 + 1.589 C_6 + 47.1$	0.963	5.7	4.4-6.9
>23 kg	20	$0.296 C_3 + 2.265 C_6 + 111.9$	0.974	4.1	3.0-5.3

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve; Cn, busulfan plasma concentration (ng/mL) after the start of infusion; LSS, limited sampling strategy; MAPE, mean absolute percentage error; CI, confidence interval.

体重≤23 kg の小児患者 7 名を用いた外的妥当性の評価では、採血点 1 点 ( $C_6$ ) による予測  $AUC_{0-\infty}$  は、ブスルファン投与 9 回のうち 4 回で許容範囲を超えた絶対パーセント誤差が認められた。採血点 2 点 ( $C_3$  および  $C_6$ ) による予測  $AUC_{0-\infty}$  は、全て許容範囲内であった。

### 【考察】

小児患者における静注ブスルファンの AUC を、LSS を用いて精度良く算出する方法は、体重>23 kg の小児患者では、既報の結果<sup>3</sup>と同様に  $C_6$  により AUC の算出が可能であった。一方、体重≤23 kg の小児患者では、採血点 1 点の血中濃度のみでは、MAPE が 10%以上であり、ブスルファンの AUC を精度良く予測が出来ないため、採血点 2 点 ( $C_3$  および  $C_6$ ) による AUC の算出が必要である。これは、体重の少ない低年齢の小児では、体重の大きい小児と比較し、ブスルファンの体内動態の個体差が大きいことが知られているため<sup>1</sup>、採血点 1 点による AUC の予測では精度が低く、採血点 2 点による予測が必要であると考えられる。

## <研究 2>

小児におけるポリコナゾール併用時のタクロリムス投与経路と血中濃度上昇との関連性の検討

### 【目的】

小児造血幹細胞移植患者におけるタクロリムス経口投与時と経静脈投与時のポリコナゾール併用による血中濃度上昇の影響を検討する

### 【方法】

#### 1. 対象

2013 年 1 月から 2018 年 4 月までに国立成育医療研究センターにおいて、GVHD 予防としてタクロリムスが投与された合計 38 名の小児造血幹細胞移植患者を対象に後方視的に調査を行った。

#### 2. タクロリムス投与法

造血幹細胞移植施行日の前日から 24 時間点滴持続投与を開始し、投与開始 1 か月で経口投与へ切り替えが行われた。



### 3. ボリコナゾール併用によるタクロリムス血中濃度上昇の影響

タクロリムスの血中濃度 (ng/mL) と投与量 (mg/kg/day) の比 (C/D) を用いて、タクロリムスの経口切り替え直前の点滴投与時の C/D (C/Div) と経口投与切り替え後の C/D (C/Dpo) を算出した。タクロリムスの経静脈投与から経口投与への用量変更の指標となる (C/Div) / (C/Dpo) を算出し、ボリコナゾール併用の有無で (C/Div) / (C/Dpo) を Mann-Whitney の U 検定を用いて比較検討を行った。タクロリムスの (C/Div) / (C/Dpo) に影響を及ぼすその他の因子の検討では、各因子において、単変量解析を行った後、影響を及ぼす可能性のある因子 ( $p < 0.10$ ) に関して多変量解析を行った。統計学的解析は、 $p < 0.05$  を有意とした。

【結果】 ボリコナゾール併用患者のタクロリムス (C/Div) / (C/Dpo) は中央値 3.3 である一方、ボリコナゾール非併用患者は中央値 13.5 であり、ボリコナゾール非併用患者と比較し、ボリコナゾール併用患者で有意に低い値であった (Figure 1)。また、多変量解析の結果、ボリコナゾール併用が、タクロリムスの (C/Div) / (C/Dpo) に影響を及ぼす因子であった (Table 3)。

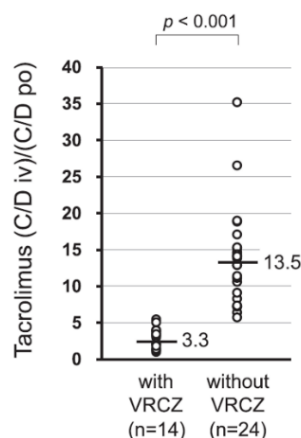


Figure 1 ボリコナゾール (VRCZ) 併用の有無によるタクロリムス (C/Div) / (C/Dpo) への影響

Table 3 (C/Div) / (C/Dpo) に影響を与える因子の多変量解析

Variables	N=38	$\beta$	p value
Sex, male/female	28/10	0.128 <sup>a</sup>	0.303
Age (years)	6.0 <sup>#</sup> (0.3-17.2)	- 0.248	0.072*
TAC C/D iv [(ng/mL)/(mg/kg/day)]	688 <sup>#</sup> (284-2,037)	0.102	0.485
Concomitant use of VRCZ, with VRCZ/without VRCZ	14/24	0.603 <sup>b</sup>	< 0.001**
T-Bil at the switch to oral administration	0.41 <sup>#</sup> (0.19-1.35)	0.191	0.119

Abbreviations: TAC, tacrolimus; VRCZ, voriconazole.

<sup>a</sup> $\beta = 0$ , male gender;  $\beta = 0.128$ , female gender

<sup>b</sup> $\beta = 0$ , case with VRCZ;  $\beta = 0.603$ , case without VRCZ

\*\* $p < 0.05$ , \* $p < 0.10$  <sup>#</sup> median (range)

また多変量解析の結果より、タクロリムス (C/Div) / (C/Dpo) は年齢と関連がある可能性が示唆されたため、VRCZ 併用の有無でタクロリムス (C/Div) / (C/Dpo) と年齢との関連性に関して決定係数を用いて評価したところ、ボリコナゾール併用患者において、タクロリムス (C/Div) / (C/Dpo) と年齢は、ボリコナゾール非併用に比べ、より強い相関が認められ、(C/Div) / (C/Dpo) が 2.0 未満を示した 4 名は全て年齢が 10 歳以上であった (Figure 2)。

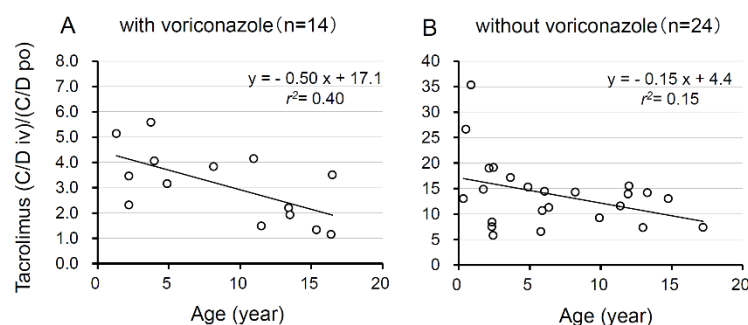


Figure 2 タクロリムス (C/Div) / (C/Dpo) と年齢との関連性



## 【考察】

ボリコナゾール併用時では、タクロリムスの (C/Div) / (C/Dpo) は、年齢が関与している可能性が示唆され、特に年齢が高い小児患者において、タクロリムスを点滴投与から経口投与へ切り替える際、タクロリムス血中濃度が上昇しやすい傾向が認められた。これは、小児では、腸管に発現している CYP3A4 の発現量が年齢により異なることが原因の一つとして考えられる。本研究の結果をうけて、当院ではボリコナゾールを併用している 10 歳以上の小児患者では、タクロリムスの経口投与切り替え時の投与量設計を変更し、より適切な治療設計が可能となった。

## 【総括】

ブスルファンは、体重 > 23 kg の小児患者では、既報の結果と同様に投与 6 時間後の血中濃度により AUC の算出が可能であったが、体重 ≤ 23 kg の小児患者においては精度が低いことを明らかにした初めての報告である。これにより、小児患者の体重に応じて 1-2 点の採血で適切に AUC の算出が可能となった。また、ボリコナゾール併用時のタクロリムス血中濃度上昇は、タクロリムス静脈投与時よりも経口投与時の方がより大きいことを、小児患者で初めて明らかにした。さらに、年齢により、その影響が異なることを明らかにしたことで、年齢に基づいたタクロリムスの投与設計が可能となり、有害事象を未然に防ぐことが可能となると期待できる。

## 参考文献

1. Nguyen L, Fuller D, Lennon S, Leger F, Puozzo C. I.V. busulfan in pediatrics: a novel dosing to improve safety/efficacy for hematopoietic progenitor cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(10):979-987.
2. Przepiorka D, Blamble D, Hilsenbeck S, Danielson M, Krance R, Chan KW. Tacrolimus clearance is age-dependent within the pediatric population. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(6):601-605.
3. Watanabe E, Nishikawa T, Ikawa K, et al. Trough level monitoring of intravenous busulfan to estimate the area under the plasma drug concentration–time curve in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Hematol*. 2015;102(5):611-616.

以上