

兵庫県立こども病院

事業実施期間：開始 平成30年9月1日～終了 令和2年3月31日

申請者役職・氏名 診療部 血液・腫瘍内科 医長 岸本 健治

研究・事業名

造血細胞移植の最適化に向けた薬理遺伝解析

交付申請内容

研究・事業の目的及び意義

本研究は造血細胞移植における移植前処置薬ブスルファンについて、代謝酵素の遺伝子多型解析と薬物動態解析を行い、両者の関連を解析し、移植患者ごとに最適化されたブスルファン投与法の構築に有用な因子の同定を目的とする。

遺伝子研究の進歩に伴い、遺伝情報を基盤とした個別化医療の開発は近年世界的に研究が進められている。その一方で、薬物投与に対する効果の個人差は遺伝情報のみから解明することが困難であり、薬物動態と遺伝情報を総合した薬物治療の最適化が提唱されている。

造血細胞移植において移植前処置は、移植片の拒絶予防、残存悪性腫瘍の根絶を目的として移植細胞の輸注に先立って行われ、大量化学療法や全身放射線照射で構成される。放射線治療の既往を有する患者に対する移植や全身放射線照射の有害事象を回避が望ましい状況においては、放射線照射を含まない移植前処置が開発されてきた。ブスルファンはアルキル化薬として種々の悪性腫瘍に対して抗腫瘍効果を有しており、放射線照射を含まない移植前処置において広く使用されている。一方でブスルファンを用いた移植前処置では、しばしば重篤な合併症が生じることが報告されて来た。

ブスルファンは、その血中濃度の安全域が狭く、また個人間の体内薬物動態のばらつきが大きいことが知られている。ブスルファンの体内曝露量が至適量を超えた場合、または下回った場合には重篤な合併症が増加することが示されている。そのためブスルファンを用いた移植前処置では、測定した血中濃度から最適投与量を計画する治療薬物モニタリングが推奨されているが、ブスルファンの治療薬物モニタリングを保険診療として行えず、市販の測定キットは存在しない。またブスルファン代謝酵素の遺伝子多型が薬物動態に影響を及ぼすことを示唆する報告があるが、これまでに定まった見解はない。以上よ

りブスルファンでは個人ごとに最適な投与量を設計することが望ましいが、現状ではその実現は困難である。造血細胞移植の安全性と有効性の向上のために、個人ごとに最適化されたブスルファン投与法の確立が強く求められている。

神戸医療産業都市を構成する専門医療機関から移植医療の最適化に向けた研究と発信がなされることには、今後の神戸医療産業都市の発展と新たな事業創出に向けた大きな意義があると考えられる。兵庫県立こども病院では、これまで神戸学院大学薬学部臨床薬剤学研究室・臨床薬物動態学研究室と共同研究を進め、ブスルファンの正確かつ迅速な血中濃度測定法の確立と治療薬物モニタリングのための薬物動態モデル構築を進めて来た。本研究は上記研究の成果を基に、ブスルファン代謝酵素の遺伝情報とブスルファン体内動態の関連を分析する。本研究から得られる神戸医療産業都市発の知見が、今後個人ごとに最適化された移植医療の発展に貢献し得るものと期待される。

研究・事業の方法及び手段

1. 研究デザイン

非介入観察研究

2. 患者選択と適格性

同種および自己造血細胞移植適応のある患者で以下の基準を満たすものとする。

- 1) 患者年齢に基準は設けない。
- 2) 対象とする移植は同種または自家骨髄移植、同種または自家末梢血幹細胞移植、臍帯血移植とする。
- 3) 移植前処置はブスルファンを含むものとする。
- 4) 移植片対宿主病(GVHD)予防方法は制限を設けない。
- 5) 本研究に参加する事に関して、患者または患者の代諾者

(親権者または法定代理人)からインフォームドコンセントが得られている。

3. 研究項目と実施手順

3.1 患者登録

本研究の分担研究者は、造血細胞移植を受ける患者または代諾者(親権者または法定代理人)に対して説明文書を用いて説明を行う。患者または代諾者より本研究参加の同意が得られた場合は患者登録を行い、患者情報を収集する。登録された患者には本研究に固有の匿名化番号を付与する。

3.2 薬物動態解析

移植前処置中に定められた時点の検体採取を行い、患者血漿中のブスルファン血中濃度を測定する。血中濃度測定は液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置(LC-MS/MS)を用いて行う。得られた血中濃度データと患者情報から薬物動態解析を行う。

3.3 遺伝子多型解析

移植前処置開始前に検体採取を行い、末梢血DNAを用いた遺伝子多型を解析する。多型を検索する遺伝子はブスルファン代謝酵素をコードする遺伝子(GSTA1, GSTM1, GSTT1等)とする。遺伝子情報の取り扱いは個人情報保護法に基づき、個人情報の保護に十分な配慮を行う。

3.4 患者情報収集

入院診療録より患者イニシャル(姓・名)、患者ID番号、研究参加同意取得日、年齢(月齢)、性別、身長、体重、診断、治療歴、前処置開始時合併症、前処置内容、前処置開始日、移植細胞源、移植日、移植後経過について情報を収集する。収集した患者情報は匿名化したのちデータベースに入力し、一元的な管理を行う。

3.5 患者情報とデータの集約

本研究で扱う患者情報と測定結果はすべて匿名化した上で扱い、患者情報の流出や紛失が生じないよう、個人情報保護に最大限の努力を行う。患者情報とデータは本研究事務局(兵庫県立こども病院)に集約する。事務局の構成員は研究実施責任医師、および研究事務担当者とする。臨床情報管理者(兵庫県立こども病院臨床研究支援室室長)の厳重な管理のもと、これらデータ・情報の漏出防止に努める。

なお上記3. 2と3. 3については、神戸学院大学薬学部臨床薬剤学研究室、神戸学院大学薬学部臨床薬物動態学研究室、武蔵野大学薬学部レギュラトリーサイエンス研究室と研究協力を行う。

4. 研究期間

患者登録期間は平成30年9月1日から平成32年8月31日までの2年間とし、目標症例数は30症例とする。ただし、研究の中間段階で研究目的を果たすために十分な情報が得られた場合には早期に終了する可能性がある。

5. 研究結果の公表

本研究で得られた結果については研究責任者あるいは分担研究者が、然るべき学会発表および論文発表を行い、広く国内外に情報を提供する。

研究・事業の特徴(新規性、独自性等)

本研究のテーマであるブスルファン投与における薬物動態解析と遺伝子多型解析の総合は独自性の高い内容であり、世界的に未だ報告の乏しい新規分野である。薬物動態や遺伝子多型の解析では人種間に大きな差異が見られることが珍しくなく、特に我が国においてブスルファンの薬物動態解析と遺伝子多型解析はともに未確立であり、本研究の新規性は高いと考えられる。

研究・事業により期待される効果

本研究から得られる知見により、安全かつ有効性の高い最適化されたブスルファン投与法の確立に貢献するものと期待される。また個別化治療という新たに注目されている治療戦略が移植医療において普及する一端を担うものと期待される。

実績報告内容

研究・事業の内容及び目標達成状況

本研究は造血細胞移植における移植前処置薬ブスルファンについて、代謝酵素の遺伝子多型解析と薬物動態解析を行い、両者の関連を解析し、移植患者ごとに最適化されたブスルファン投与法の構築に有用な因子の同定を目的としている。ブスルファン投与における薬物動態解析と遺伝子多型解析の総合は独自性の高い内容であり、特に我が国においてブスルファンの薬物動態解析と遺伝子多型解析はともに未確立であり、本研究の新規性は高いと考えられる。

研究の中核をなす薬物動態解析と遺伝子多型解析については、研究初年度(2018年度)から次年度(2019年度)を通して順調な達成状況にある。施設内の倫理審査手続きに時間を要したため、2018年度には患者登録が実施計画の目標に至らなかったが、2019年度に入り患者登録、患者検体採取、患者検体測定がそれぞれ順調に開始された。

本研究における薬物動態解析の基盤となった薬物動態モデル解析については、学会発表(筆頭演者 岸本健治、Pharmacokinetic analysis for model-supported TDM of busulfan in pediatric SCT recipients, 第81回 日本血液学会学術集会、東京、2019年10月11日)と論文発表(*Kishimoto K et al. Pharmacokinetic analysis for model-supported therapeutic drug monitoring of busulfan in Japanese pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. Pediatr Transplant. 2020. 2020 Jun;24(4):e13696.*)が既に行われ、今後更なる学会発表および論文発表を行い、広く国内外に情報を提供するための準備を進めている。

以下、助成金交付申請書に添付した「研究・事業計画書」に記載した実施計画に沿って実施状況を報告する。

1. 患者登録

患者登録データベースの作成は予定通りに達成された。施設内の倫理審査手続きに時間を要したため患者登録の開始は目標より遅延し2019年度上半期となった。登録作業とモニタリングは順調に実施された。

2. 薬物動態解析

ブスルファン血中濃度測定準備は予定通りに達成された。登録患者検体の血中濃度測定と薬物動態解析は2019年度に開始され、以降順調に実施された。

3. 遺伝子多型解析

ブスルファン代謝酵素の多型解析準備は予定通りに達成された。2019年度に入り試験解析、本解析がそれぞれ開始され、

順調に実施された。

4. 患者情報収集

施設内の倫理審査手続きに時間を要したため、患者情報収集とデータベース入力開始は目標より遅延し2019年度上半期となり、以降順調に実施された。

5. 患者情報とデータの集約

施設内の倫理審査手続きに時間を要したため薬物動態データ入力開始は目標より遅延し2019年度上半期となり、以降順調に実施された。遺伝子多型データ入力は予定通り2019年度下半期に開始された。統計解析、研究結果総括、研究発表準備については当初の計画通りに2020年度に実施を予定している。

今後の展開

当初の予定通り2020年度以降も患者登録を継続し、倫理審査手続きに時間を要した影響を考慮して患者登録期間の延長を検討する。本研究から得られる神戸医療産業都市発の知見により、安全かつ有効性の高い最適化されたブスルファン投与法の確立に貢献するものと期待される。また個別化治療という新たに注目されている治療戦略が移植医療において普及する一端を担うものと期待される。本研究で得られた結果については研究責任者あるいは分担研究者が、然るべき学会発表および論文発表を行い、広く国内外に情報を提供する。