

## 成人臍帯血ミニ移植におけるタクロリムスの安全性と有効性の血中濃度に基づいた検討：単一施設における 39 例の後方視的検討

伊藤 忠明<sup>1)</sup> 伊能佳奈子<sup>1)</sup> 那須いずみ<sup>1)</sup> 箕曲真由美<sup>1)</sup> 古澤 正子<sup>1)</sup>  
 奥野 友理<sup>1)</sup> 内田ゆみ子<sup>1)</sup> 田村 宏美<sup>1)</sup> 長谷部 忍<sup>1)</sup> 辻 正徳<sup>2)</sup>  
 高木 伸介<sup>2)</sup> 山本 久史<sup>2)</sup> 森 有紀<sup>2)</sup> 松野 直史<sup>2)</sup> 内田 直之<sup>2)</sup>  
 増岡 和宏<sup>2)</sup> 和氣 敦<sup>2)</sup> 牧野 茂義<sup>3)</sup> 宮腰重三郎<sup>4)</sup> 谷口 修一<sup>2)</sup>  
 林 昌洋<sup>1)</sup>

臍帯血ミニ移植施行後、FK506 単剤 (10 から 20ng/ml) による急性 GVHD 予防を行った 39 症例を対象に FK506 の安全性と有効性を血中濃度に基づき後方視的に検討した。FK506 の副作用は、腎障害 8 例 (20.5%)、中枢神経障害 4 例 (10.3%)、消化管障害 2 例 (5.1%)、肝障害 2 例 (5.1%) であった。FK506 の血中濃度を合併症発現前 10 日間の平均血中濃度で解析した結果、腎障害重篤群 20.4ng/ml、非発現・軽症群 14.8ng/ml と両群に有意差を認められた。FK506 の血中濃度が 17ng/ml 未満の腎障害発現率は 6.9%、17ng/ml 以上の腎障害発現率は 60.0% と FK506 血中濃度が 17ng/ml 以上で有意に腎障害の発現率が上昇すると考えられた。

移植後 60 日以内の急性 GVHD の発症率は GradeII~IV で 27.7% であり成人臍帯血ミニ移植に対する FK506 単剤使用の有効性が示唆された。FK506 有効域の下限を示すことは出来なかったが、FK506 の血中濃度が 17ng/ml 以上の症例では急性 GVHD は発症していないことから、FK506 の血中濃度と急性 GVHD 抑制との相関の可能性が示唆された。

キーワード：タクロリムス、血中濃度、移植片対宿主病、臍帯血ミニ移植、腎障害

### はじめに

移植片対宿主病 (Graft-versus-Host-Disease : GVHD) は、同種造血幹細胞移植後の致死的な合併症のひとつであり、GVHD 予防はきわめて重要である。カルシニューリン阻害剤であるシクロスポリン (cyclosporin : CSP) とタクロリムス (tacrolimus : FK506) は、GVHD 予防のキードラッグである。FK506 と CSP の比較試験<sup>1)~3)</sup> において、FK506 による急性 GVHD 発症頻度の低下が示され、造血幹細胞移植領域において FK506 の重要性が増している。

肝移植と腎移植患者を対象とした研究によると FK506 による腎障害は用量依存性であり、FK506 の血中濃度が 20ng/ml を超えると腎障害の発現率が有意に上昇することが報告<sup>4)~6)</sup> されている。造血幹細胞移植患者においても FK506 血中濃度と腎障害の相関が示され、Wingard JR<sup>7)</sup> らは、ヒト白血球抗原 (Human Leucocyte

Antigen : HLA) 適合血縁者間骨髄移植患者においてメトトレキサートとの併用で FK506 の血中濃度の上限は、腎障害予防の観点より 20ng/ml が妥当であると報告した。同種造血幹細胞移植を施行する多くの施設からも同様に 20ng/ml を上限とするとの報告<sup>8)~11)</sup> が成されている。

一方、Venkataramanan R<sup>12)</sup> らは、肝移植患者の腎障害を最小とするため FK506 の血中濃度を 15ng/ml 以下にすべきと報告している。造血細胞移植ガイドライン GVHD<sup>13)</sup> においても FK506 の血中濃度が 15ng/ml 以上では注意深く管理する必要があると記載されており、至適血中濃度域は依然確立していない。今回、我々は、肝・腎移植患者とは異なり移植前に大量の抗がん剤を投与する成人臍帯血ミニ移植患者を対象に、FK506 の血中濃度に基づいた安全性および有効性について検討した。

1) 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部

2) 国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科

3) 国家公務員共済組合連合会虎の門病院輸血部

4) 東京都健康長寿医療センター血液内科

[受付日：2009 年 7 月 6 日，受理日：2009 年 11 月 13 日]

## 対象と方法

2003年11月から2004年9月までの期間に虎の門病院血液内科で臍帯血ミニ移植を施行し、FK506単剤による急性GVHD予防を行った患者を対象とした。FK506の安全性の指標を副作用発現率、有効性の指標を急性GVHD発症率として後ろ向きカルテ調査を行った。

移植日をDay 0としてDay -7からDay 60までを調査期間とした。また、Day 60以前に退院や死亡によってデータ収集ができなくなった症例は、カルテに記載がある最終日を最終調査日とした。

FK506の副作用は、腎障害、中枢神経障害、消化管障害、肝障害を調査することとした。各副作用の重症度は、Bearman's criteria<sup>14)</sup>に従い評価した。各副作用は、Grade 0~Iを非発現・軽症群、Grade II~IVを重篤群と定義した。FK506投与中止症例は、中止理由および中止時期を調査した。

腎障害重篤群と非発現・軽症群の2群間でFK506の血中濃度と腎障害の発現について検討する際、各群で比較した血中濃度は下記のように定義した。

Wingard JR<sup>7)</sup>, Przepiorka D<sup>10)</sup>らは、急性GVHDおよび腎障害等のeventが起きた時点の14日間前の平均FK506血中濃度を用いてeventとFK506血中濃度の関連を検討した。Kershner RP<sup>4)</sup>らは、腎および肝移植の拒絶についてeventが起きた時点の7日間前のFK506血中濃度の最小値、腎障害についてeventが起きた時点の7日間前のFK506血中濃度の最大値を用いて検討した。本研究は、1ポイントのFK506血中濃度よりも、ある特定期間のFK506血中濃度がeventにより関連する可能性が高いと考え、上記論文を参考にFK506血中濃度を「eventが起こる10日間前」の平均血中濃度とした。

腎障害重篤群は血清クレアチニン値が最も上昇した日の直前10日間のFK506平均血中濃度、非発現・軽症群は腎障害重篤群の発現日の中央値の直前10日間のFK506平均血中濃度をFK506血中濃度とした。

急性GVHDの重症度は、造血細胞移植ガイドラインGVHD<sup>13)</sup>に従い評価しGrade 0~Iを急性GVHD非発症・軽症群、Grade II~IVを重症群と定義した。急性GVHD非発症・軽症群、重症群のFK506の血中濃度は、腎障害と同様に定義した。

GVHD予防はFK506単剤で行った。FK506は、Day -1またはDay -4から0.03mg/kg/日を24時間持続点滴で開始した。ただし、1症例は、Day -1から経口でFK506を0.12mg/kg/日で開始した。その後、FK506血中濃度を10から20ng/mlに維持するようにFK506の投与量を調節した。患者の全身状況に応じてDay 30を目安にFK506の投与法を点滴から経口に変更した。

FK506血中濃度の測定法は、IMx<sup>®</sup>アナライザー、タ

クロリムスII・ダイナパック<sup>®</sup>を用い、酵素免疫測定法の競合法に基づいた固相法を利用して、全血中のFK506を測定した。

統計解析ソフトは、SPSS<sup>®</sup> ver.11.0 Jを用い、有意水準は両側5%とした。腎障害の重篤群と非発現・軽症群、急性GVHD重症群と非発症・軽症群の比較には、Shapiro-Wilks検定により正規性の検討を行った。正規性が認められた場合はF検定を行い、等分散性が確認できた場合にはstudentのt検定、等分散性が否定された場合、Welchのt検定を用いた。また正規性が認められなかった場合には、Mann-WhitneyのU検定を行った。

上記解析により有意差を認めた場合には腎障害発現もしくは急性GVHD抑制が有意に認められるFK506の境界濃度を検討することとした。境界濃度の解析は境界血中濃度未満と以上で2群に分け、両群間における腎障害発現もしくは急性GVHD発症についてカイ2乗検定を行った。

## 結 果

### 1. 患者背景

対象患者は39症例であった。患者年齢の中央値は、54 [17~68]歳であった。原疾患は、急性骨髄性白血病が14例(35.9%)と最も多く、次いで悪性リンパ腫が8例(20.5%)であった。

FK506投与法は1例のみ初回から経口投与であったが、その他の症例は24時間持続点滴であった。経口投与から開始した1例を除き、調査期間中に24時間持続点滴から経口へ切り替えた症例は23例、切り替え時期の中央値は35.5 [20~60]日であった。FK506の投与開始日は、移植前日から26例、移植4日前から13例であった。

生着は34例に認め生着日の中央値は20.0 [13~33]日、追跡期間の中央値は54 [11~60]日であった。

### 2. 安全性

#### 1) FK506の副作用発現率

Grade別の副作用発現件数を(Table 1)に示す。対象39症例のFK506の重篤な副作用は、腎障害8例(20.5%)、中枢神経障害4例(10.3%)、消化管障害2例(5.1%)、肝障害2例(5.1%)であり、Grade IVに該当する症例は存在しなかった。

#### 2) FK506の投与中止理由と投与中止時期

FK506の投与を中止した症例は39症例中10例(25.6%)、投与中止時期の中央値は25.5 [9~57]日目であった。副作用に起因するFK506の投与中止は39症例中5例(12.8%)であった。その5症例中4例が血清クレアチニン値の上昇、1例が血栓性微小血管障害疑いであった。中枢神経障害、消化管障害、肝障害に関

しては、副作用発現後も FK506 の継続投与が可能であり臨床的に許容範囲内の副作用であった。

### 3) 腎障害と FK506 血中濃度

腎障害発現日の中央値は 12.5 [8~22] 日であった。FK506 の血中濃度は、腎障害重篤群  $20.4 \pm 5.5$  [12.7~27.3] ng/ml、非発現・軽症群  $14.8 \pm 3.4$  [9.1~23.8] ng/ml であり Mann-Whitney の U 検定により両群に有意差を認めた ( $P=0.011$ ) (Table 2)。

FK506 の血中濃度が 17ng/ml 未満であった 29 症例のうち腎障害発現症例は 2 例 (6.9%)、FK506 の血中濃度が 17ng/ml 以上であった 10 症例のうち腎障害発現症例は 6 例 (60.0%) でありカイ 2 乗検定により両群に有意差を認めた ( $P=0.002$ )。腎障害重篤群と非発現・軽

症群の患者背景を (Table 2) に示した。

### 3. 有効性

#### 1) 急性 GVHD 発症状況

移植後 60 日以内の急性 GVHD 重症群の急性 GVHD 発症日の中央値は、32.5 [15~59] 日であった。急性 GVHD 非発症・軽症群の FK506 血中濃度は、day24~33 の FK506 平均血中濃度としたため、day24 までに死亡が確認された 3 症例は解析から除外し、36 例を解析対象とした。なお除外した 3 症例は全例、生着不全症例であり、生存期間中に急性 GVHD は発症していなかった。

対象症例 36 症例において急性 GVHD 非発症・軽症群は Grade0~I 26 例 (72.2%)、急性 GVHD 重症群は GradeII~IV 10 例 (27.7%)、GradeIII~IV 8 例 (22.2%) であった (Fig. 1)。

#### 2) 急性 GVHD と FK506 血中濃度

FK506 血中濃度は急性 GVHD 重症群  $12.3 \pm 4.7$  [0.7~16.5] ng/ml、非発症・軽症群  $13.2 \pm 5.3$  [4.75~27.9] ng/ml であり両群に有意差は認めなかった ( $P=0.931$ )。FK506 の血中濃度が 17ng/ml 以上の症例では急性 GVHD の発症は、認めなかった。

## 考 察

臍帯血ミニ移植施行後、FK506 単剤 (10 から 20ng/ml) による急性 GVHD 予防を行った 39 症例を対象に

Table 1 Regimen-related toxicity according to Bearman's criteria

	Renal toxicity	CNS toxicity	GI toxicity	Hepatic toxicity
Grade0	28	34	10	25
GradeI	3	1	27	12
GradeII	8	1	2	1
GradeIII	0	3	0	1
GradeIV	0	0	0	0

N=39

CNS: Central nervous system

GI: Gastrointestinal tract

Table 2 Patient characteristics according to renal damage

	Renal damage ( + ) group	Renal damage ( - ) group
No. of patients	8	31
Age (years)*	40.5 [27-59]	56 [17-68]
Gender	Male/Female	19/12
Primary disease	AML	3
	Lymphoma	2
	ALL	0
	ATL	2
	MDS	1
	CML	0
	SAA	0
	Risk of underlying diseases	high risk
	standard risk	0
Conditioning regimen	Flu/Mel/TBI	8
	Flu/Bu	0
Number of infused nucleated cells ( $\times 10^7$ /kg)*	2.67 [1.73-3.9]	2.53 [1.63-3.67]
HLA compatibility	4/6	8
	5/6	0
Tacrolimus concentration (ng/ml)**	$20.4 \pm 5.5$ [12.7-27.3]***	$14.8 \pm 3.4$ [9.1-23.8]***

\* Median [range]

\*\* Mean  $\pm$  standard deviation [minimum-maximum]

\*\*\*  $P=0.011$  (Mann-Whitney U test)

Renal damage ( + ) group is defined as grade II to IV according to Bearman's score

Renal damage ( - ) group is defined as grade 0 or I according to Bearman's score

AML: Acute myeloid leukemia ALL: Acute lymphoblastic leukemia ATL: Adult T-cell leukemia/lymphoma

CML: Chronic myeloid leukemia MDS: Myelodysplastic syndrome SAA: Severe aplastic anemia

HLA: Human leukocyte antigen

Flu: Fludarabine Mel: Melphalan TBI: Total body irradiation

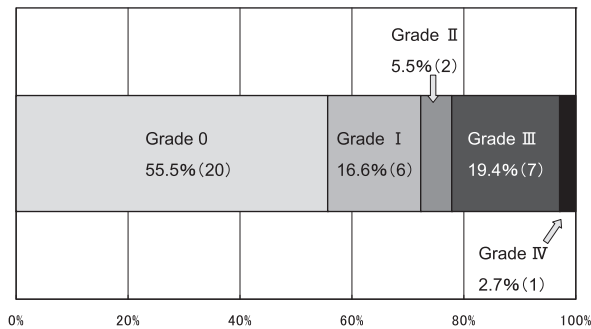


Fig. 1 Incidence of acute graft-versus-host-disease (N=36)

移植後 60 日までの FK506 の安全性と有効性を血中濃度に基づき後方視的に検討した。

造血幹細胞移植患者を対象とした研究において, Bearman's criteria の GradeII 以上に相当する腎障害の発現率は 60~92.6%<sup>1)2)7)15)</sup>, メトトレキサートと併用で FK506 の目標血中濃度を 5~15ng/ml と設定した際の腎障害の発現率は 34% と 63% であることが G. Yanik<sup>16)</sup>, D. Prepiorka<sup>17)</sup> により報告されている。また, 造血幹細胞移植を施行した患者の 50%<sup>18)</sup> にせん妄が発現したと報告されている。造血幹細胞移植の毒性は, 前処置レジメン, 患者背景により異なるため直接の比較は困難であるが, 本研究では, gradeII 以上の腎障害 8 例 (20.5%), 中枢神経障害 4 例 (10.3%) とこれらの報告と比較し副作用の発現率が低いこと, FK506 の副作用に起因した FK506 投与中止例は 5 例 (12.8%) と少なかったことより, 臍帯血ミニ移植において FK506 単独投与の安全性が示唆された。FK506 の副作用に起因する中止 5 症例のうち 4 例が血清クレアチニン値の上昇であったことより, さらなる安全性の向上のためには腎障害の管理が必須であると考えられる。

非血縁者間骨髄移植において, 腎障害の発現を血清クレアチニン値 >2mg/dl と定義し, FK506 血中濃度が 20ng/ml 以上では有意に腎障害の発現が増加するとの報告<sup>7)</sup>により当院では FK506 の血中濃度の上限を 20ng/ml としている。本研究において FK506 の血中濃度を 10 日間の平均血中濃度で解析した結果, FK506 血中濃度は, 腎障害重篤群 20.4ng/ml, 非発現・軽症群 14.8 ng/ml と両群に有意差を認めた。FK506 の血中濃度が 17ng/ml 未満の腎障害発現率は 6.9%, 17ng/ml 以上の腎障害発現率は 60.0% と FK506 血中濃度が 17ng/ml 以上で有意に腎障害の発現率が上昇すると考えられた。

以上より, 臍帯血ミニ移植における FK506 血中濃度は, 安全性確保の観点から 17ng/ml 未満にすることが推奨されると考えられた。

臍帯血または血縁者を幹細胞源として小児・若年者にミニ移植を施行し, ミコフェノール酸モフェチルと

併用で FK506 の目標血中濃度を 5~20ng/ml に設定した G Del Toro らの報告<sup>19)</sup>では, 急性 GVHD の発症率は GradeII~IV 38%, GradeIII~IV 17% であった。臍帯血ミニ移植以外の造血幹細胞移植における急性 GVHD の発症率は, GradeII~IV 23.3~48.1%, GradeIII~IV 8.1~24.5% と報告<sup>20)</sup>されている。本研究における GradeII~IV の移植後 60 日以内の急性 GVHD の発症率は, 27.7% と他の報告と同程度であり成人臍帯血ミニ移植に対する FK506 単剤使用の有効性が示唆された。

FK506 の血中濃度を合併症発現前 10 日間の平均血中濃度で解析した結果, FK506 血中濃度は急性 GVHD 重症群 12.3±4.7ng/ml, 非発症・軽症群 13.2±5.3ng/ml と両群に有意差は認めなかった。その理由として, 急性 GVHD 重症群と非発症・軽症群の FK506 血中濃度の差と比較し各群の FK506 の血中濃度のバラツキが大きかった可能性が考えられた。また, 移植片と宿主の HLA 一致度や年齢, 移植前処置などの影響を考慮していないことも FK506 の血中濃度だけで GVHD の重症度が決まらなかった要因と考えられる。しかし, FK506 の血中濃度が 17ng/ml 以上の症例では急性 GVHD は発症していないことから, FK506 の血中濃度と急性 GVHD 抑制との相関の可能性が示唆された。FK506 の血中濃度を 17ng/ml 以上に維持することにより重症の急性 GVHD の発症を高率に予防できる可能性がある。しかし, 本研究における患者年齢の中央値は 54 歳であり, 腎障害発現リスクを考慮すると有効性を優先することは困難である。今後, 症例数を増やして有効性を考慮した FK506 の至適血中濃度の検討が必要である。

## 結 語

腎機能障害を軽減することによりさらなる安全性の向上が期待可能なため, 成人臍帯血ミニ移植における FK506 の血中濃度は 17ng/ml 未満にすることを推奨する。

## 文 献

- 1) Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, et al: Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*, 92: 2303-2314, 1998.
- 2) Nash RA, Antin JH, Karanes C, et al: Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood*, 96: 2062-2068, 2000.

- 3) Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, et al: Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 28: 181—185, 2001.
- 4) Kershner RP, Fitzsimmons WE: Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation*, 62: 920—926, 1996.
- 5) Böttiger Y, Brattström C, Tydén G, et al: Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*, 48: 445—448, 1999.
- 6) Schwartz M, Holst B, Facklam D, et al: FK 506 in liver transplantation: correlation of whole blood levels with efficacy and toxicity. *Transplant Proc*, 27: 1107, 1995.
- 7) Wingard JR, Nash RA, Przepiorka D, et al: Relationship of tacrolimus (FK506) whole blood concentrations and efficacy and safety after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 4: 157—163, 1998.
- 8) Mori T, Aisa Y, Nakazato T, et al: Tacrolimus and methotrexate for the prophylaxis of graft-versus-host disease after unrelated donor cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Transplant Proc*, 39: 1615—1619, 2007.
- 9) Muta T, Kato K, Gondo H, et al: The consequences of tacrolimus blood concentrations during the four weeks following marrow transplantation from an unrelated donor: a single-center experience. *Gan To Kagaku Ryoho*, 35: 99—104, 2008.
- 10) Przepiorka D, Nash RA, Wingard JR, et al: Relationship of tacrolimus whole blood levels to efficacy and safety outcomes after unrelated donor marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 5: 94—97, 1999.
- 11) Nishida T, Haneda M, Kanie T, et al: FK506 for the prophylaxis of graft-versus-host-disease after bone marrow transplantation from HLA-genotypically mismatched unrelated donor. *Rinsho Ketsueki*, 39: 574—579, 1998.
- 12) Venkataramanan R, Shaw LM, Sarkozi L, et al: Clinical utility of monitoring tacrolimus blood concentrations in liver transplant patients. *J Clin Pharmacol*, 41: 542—551, 2001.
- 13) 日本造血細胞移植学会ホームページ：造血細胞移植ガイドライン GVHD <http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009gvhd.pdf> (2009年6月現在).
- 14) Beaman S.I., Appelbaum F.R., Buckner C.D., et al: Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 6: 1562—1568, 1988.
- 15) Fay J.W., Wingard J.R., Antin J.H., et al: FK 506 (Tacrolimus) monotherapy for prevention of graft-versus-host disease after histocompatible sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 87: 3514—3519, 1996.
- 16) Yanik G, Levine JE, Tatanatharathorn V, et al: Tacrolimus (FK506) and methotrexate as prophylaxis for acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 26: 161—167, 2000.
- 17) Przepiorka D, Ippoliti C, Khouri I, et al: Tacrolimus and minidose methotrexate for prevention of acute graft-versus-host disease after matched unrelated donor marrow transplantation. *Blood*, 88: 4384—4389, 1996.
- 18) Fann JR, Alfano CM, Roth-Roemer S, et al: Clinical presentation of delirium in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, 103: 810—820, 2005.
- 19) Del Toro G, Satwani P, Harrison L, et al: A pilot study of reduce intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation from unrelated cord blood and matched family donors in children and adolescent recipients. *Bone Marrow Transplant*, 33: 613—622, 2004.
- 20) 森下剛久, 森島泰雄, 堀部敬三, 他: 発症頻度. 編者 小寺良尚, 齋藤英彦, 造血細胞移植マニュアル第三版改定新版, 日本医学館, 東京, 2004, 284.

## **GVHD PROPHYLAXIS USING TACROLIMUS ALONE FOLLOWING REDUCED-INTENSITY CORD BLOOD TRANSPLANTATION IN ADULT PATIENTS: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 39 PATIENTS WITH SPECIAL ATTENTION TO SERUM CONCENTRATION OF TACROLIMUS**

*Tadaaki Ito*<sup>1)</sup>, *Kanako Ino*<sup>1)</sup>, *Izumi Nasu*<sup>1)</sup>, *Mayumi Minowa*<sup>1)</sup>, *Masako Furusawa*<sup>1)</sup>, *Yuri Okuno*<sup>1)</sup>, *Yumiko Uchida*<sup>1)</sup>, *Hiromi Tamura*<sup>1)</sup>, *Shinobu Hasebe*<sup>1)</sup>, *Masanori Tuji*<sup>2)</sup>, *Shinsuke Takagi*<sup>2)</sup>, *Hisashi Yamamoto*<sup>2)</sup>, *Yuki Mori*<sup>2)</sup>, *Naofumi Matsuno*<sup>2)</sup>, *Naoyuki Uchida*<sup>2)</sup>, *Kazuhiro Masuoka*<sup>2)</sup>, *Atsushi Wake*<sup>2)</sup>, *Shigeyoshi Makino*<sup>3)</sup>, *Shigesaburo Miyakoshi*<sup>4)</sup>, *Shuichi Taniguchi*<sup>2)</sup> and *Masahiro Hayashi*<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pharmacy, Toranomon Hospital

<sup>2)</sup>Department of Hematology, Toranomon Hospital

<sup>3)</sup>Department of Transfusion Medicine, Toranomon Hospital

<sup>4)</sup>Department of Hematology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

### **Abstract:**

The safety and efficacy of GVHD prophylaxis using tacrolimus alone following reduced-intensity cord blood transplantation were retrospectively assessed based on the tacrolimus whole blood concentration. Among 39 patients, toxicity profiles observed were renal (n = 8, 20.5%), central nervous system (n = 4, 10.3%), GI tract (n = 2, 5.1%), and liver (n = 2, 5.1%). Mean tacrolimus whole blood concentration of the previous 10 days in those who had renal damage was higher than those who did not (20.4 ng/ml vs. 14.8 ng/ml,  $P < 0.05$ ). The incidence of renal damage was 60.0% and 6.9% for those who showed tacrolimus whole blood concentrations of  $\geq 17$  ng/ml and  $< 17$  ng/ml, respectively ( $P < 0.05$ ). The incidence of severe acute GVHD (grade II-IV) was 27.7%, suggesting the effectiveness of single tacrolimus prophylaxis. In those who showed a tacrolimus whole blood concentration above 17 ng/ml, no acute GVHD was observed, suggesting the potential advantage of maintaining higher a whole blood concentration of tacrolimus to reduce the incidence and severity of GVHD. Thus, it is suggested that the toxicity and efficacy of tacrolimus were dose-dependent, and that close monitoring of tacrolimus whole blood concentration is of particular importance both to reducing toxicity and increasing safety.

### **Keywords:**

Tacrolimus, Concentration, Graft-versus-Host-Disease, Reduced intensity cord blood transplantation, Renal toxicity