

## 造血幹細胞移植後のタクロリムス個別化投与設計に向けた臨床情報・遺伝子多型情報の有用性解明に関する研究

末次, 王卓

<https://hdl.handle.net/2324/2236168>

---

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (臨床薬学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏 名 : 末次 王卓

論文題名 : 造血幹細胞移植後のタクロリムス個別化投与設計に向けた  
臨床情報・遺伝子多型情報の有用性解明に関する研究

区 分 : 甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 【背景・目的】

カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスは、造血幹細胞移植 (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation) 後に合併する移植片対宿主病 (GVHD, graft-versus-host disease)を制御するために必要不可欠な薬剤の一つである。タクロリムスは有効血中濃度域が狭く、体内動態の変動も大きいため、TDM (therapeutic drug monitoring) による血中濃度データに基づく精密な用量調節の管理が重要である。HSCT におけるタクロリムスの投与は、通常持続静注より開始され、後に経口投与に切り替えとなる。造血細胞移植ガイドラインでは、この投与経路を変更する際に持続静注の3-4 倍量投与することが推奨されているが、我々はこれまでにタクロリムス血中濃度が予想外に大きく変動する症例を経験してきた。また、近年薬理遺伝学的解析技術の進展により、一部の薬物代謝酵素に遺伝的多型性が見出され、体内動態の個人差を考える上で有用な情報とされている。タクロリムスでは、チトクロム P450 (CYP) 3A5 や CYP2C19 の遺伝的多型性が臓器移植領域を中心に見出され、最近では P450 oxidoreductase (POR) の遺伝子多型が腎移植領域で注目されている。しかしながら、HSCT 領域ではこれら遺伝子多型の臨床的有用性は未だ十分に確立されていない。そこで本研究では、HSCT 後のタクロリムス個別化投与設計の確立を目的として、第1章では、HSCT 後のタクロリムス持続静注から経口への投与経路変更時の血中濃度の変動要因の解明と至適な用量換算比の検討を、第2章では HSCT 後のタクロリムス個別化投与設計の確立に向けた遺伝子多型情報の有用性について検討した。

## 【方法、結果】

## 第1章 タクロリムス投与経路変更時の血中濃度変動要因の解明と至適な用量換算比の検討

73名の HSCT 患者を対象に、電子カルテより後方視的に調査した。持続静注時 (iv)と経口投与変更後3-5日目 (po)のタクロリムス血中トラフ濃度/投与量 (C/D)比を算出し、(C/Dpo)を(C/Div)で除した値 $[(C/Dpo)/(C/Div)]$ に影響を与える因子について調査した。(C/Dpo)/(C/Div)の中央値は0.21(0.04-0.58)であり、多変量解析の結果、アゾール系抗真菌薬である経口イトラコナゾール (ITCZ) もしくは経口ポリコナゾール (VRCZ) の併用がタクロリムス血中濃度の変動に影響を及ぼす有意な因子であった ( $P = 0.002$ )。次に、抗真菌薬の併用が(C/Dpo)/(C/Div)に与える影響を検討した結果、ITCZ もしくは VRCZ 群における中央値は0.28(0.06-0.58) ( $n = 29$ ) であり、フルコナゾール (FLCZ) 群の中央値0.19(0.07-0.30) ( $n = 31$ ,  $P < 0.01$ ) ならびに

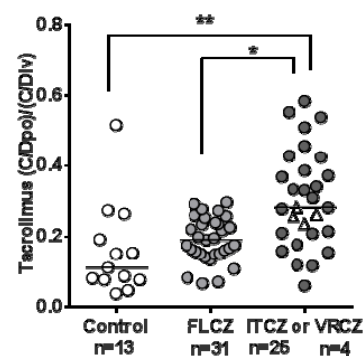


図 1. 投与経路変更時のタクロリムス C/D 比と抗真菌薬との関係

Control 群 (アゾール系抗真菌薬以外) の中央値 0.11 (0.04-0.52) (n = 9,  $P < 0.001$ ) に比して有意に高かった (図 1)。さらに、(C/Dpo)/(C/Div) が低い患者 18 名 (下位 25%) では、その他 55 名 (上位 75%) に比して、投与経路変更後 2 週以内の急性 GVHD の発症率が有意に高かった ( $P = 0.045$ )。

## 第 2 章

### 2-1. タクロリムス持続静注時の遺伝子多型情報の有用性に関する検討

36 名の初回 HSCT 患者を対象に、*CYP3A5*、*POR28*、*CYP2C19* の遺伝子多型を診断し、これらの情報がタクロリムスの体内動態に与える影響について C/D 比を用いて検討した。*CYP3A5* 欠損型 (*CYP3A5*\*3/\*3) の患者では、*CYP3A5* 機能型 (*CYP3A5*\*1/\*1 or *CYP3A5*\*1/\*3) の患者に比して、HSCT 後 1 週目と 2 週目における C/D 比が有意に高いことが示された(1 週目  $P = 0.032$ 、2 週目  $P = 0.001$ )。また、*CYP3A5* 機能型の患者において、*POR28* の対立遺伝子を少なくとも 1 つ有する患者 (*POR*\*1/\*28 or *POR*\*28/\*28) では、*POR*\*28 を伴わない患者 (*POR*\*1/\*1) に比して HSCT 後 1 週目～3 週目におけるタクロリムスの C/D 比は有意に低かった(1 週目  $P < 0.001$ 、2 週目  $P = 0.032$ 、3 週目  $P < 0.001$ )。

### 2-2. タクロリムス持続静注から経口への投与経路変更時における遺伝子多型情報の有用性検討

33 名の患者で、持続点滴静注から経口への投与経路変更が行われた。*CYP3A5* 欠損型の患者では、*CYP3A5* 機能型の患者に比して、タクロリムス (C/Dpo)/(C/Div) が有意に高かった ( $P < 0.001$ )。また重回帰分析の結果、(C/Dpo)/(C/Div) を増加させる因子として *CYP3A5* 欠損型の患者 ( $P < 0.001$ ) と VRCZ の併用 ( $P = 0.028$ ) が示された。VRCZ 群では、Control 群に比して (C/Dpo)/(C/Div) が有意に高かった ( $P = 0.045$ ) (図 2)。さらに、投与経路変更時の至適な用量換算比を検討したところ、*CYP3A5* 機能型の患者では、持続静注時の 5 倍量を目安として切り替えが推奨されるが、*CYP3A5* 欠損型の患者ではそれよりも少ない 2～3 倍量が目安になることが示唆された (図 3)。

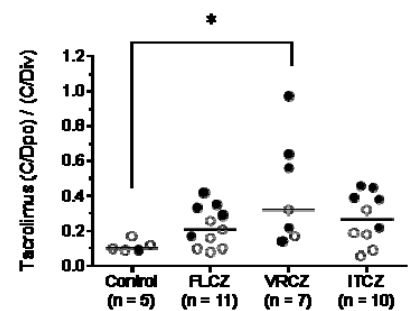


図 2 投与経路変更時におけるタクロリムス C/D 比と抗真菌薬との関係 (○: *CYP3A5* 機能型、●: *CYP3A5* 欠損型)

## 【まとめ】

第 1 章では、タクロリムスを経口投与に切り替える際は、持続静注時の約 5 倍量が目安となるが、経口 ITCZ もしくは経口 VRCZ を併用している患者では、肝臓および腸管の *CYP3A4* 阻害による薬物相互作用が強く生じるため、より低用量 (約 3 倍量) からの切り替えが望ましいと考えられた。また、切り替え後に血中濃度が低下した患者では GVHD の発症頻度が高くなることから、定期的な血中濃度測定と速やかな投与量調節が重要と考えられた。

第 2 章では、*CYP3A5* 遺伝子多型は、タクロリムスの持続静注時および投与経路変更時の体内動態に影響を与えることが確認された。この *CYP3A5* 遺伝子多型に *POR28* および *CYP2C19* の遺伝子多型情報を加えることが、造血幹細胞移植後のタクロリムス個別化免疫抑制療法をさらに発展させることに寄与することが示された。

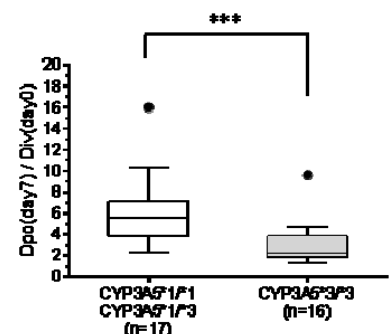


図 3 投与経路変更前後のタクロリムス用量 (経口/静注) の比較