

# 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		
論文調査委員	主査 九州大学	教授	増田 智先
	副査 九州大学	教授	家入 一郎
	副査 九州大学	教授	大戸 茂弘
	副査 九州大学	准教授	江頭 伸昭

### 論文審査の結果の要旨

タクロリムスは、造血幹細胞移植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免疫抑制薬として使用される。タクロリムスの体内動態には大きな個体間・個体内変動がみられること、その有効血中濃度域が狭いことなどから、血中濃度データに基づく精密な用量調節という TDM (therapeutic drug monitoring) の活用のみならず、個別化用量調節に向けた指標等の確立が待たれている。造血幹細胞移植治療におけるタクロリムス投与は、持続静注より開始され、後に経口投与に切り替えとなる。この投与経路変更時におけるタクロリムス体内動態の変動要因については未解明である。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、薬物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* の遺伝子多型の有用性が臓器移植領域で見出されている。最近では、酸化型 CYP の還元を媒介する酵素である P450 oxidoreductase (POR) の機能亢進に繋がる \*28 多型の影響が腎移植領域で見出されたが、造血幹細胞移植領域ではこれら遺伝子多型の臨床的有用性は未だ確立されていない。申請者は、造血幹細胞移植後のタクロリムス個別化投与設計法の確立を目的として、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行った。さらに、タクロリムス個別化投与設計に向けた遺伝子多型情報の有用性について解析を行い、以下の新知見を得た。

造血幹細胞移植後のタクロリムスを持続静注から経口投与に切り替える際の血中濃度の変動要因と至適な用量換算比を 73 名の造血器腫瘍患者で検討したところ、持続静注時の約 5 倍量が目安となるが、経口で ITCZ もしくは VRCZ を併用している患者では、肝臓および

小腸の CYP3A 阻害による薬物相互作用が強くなるため、より低用量である約 3 倍量からの切り替えが望ましいことが示唆された。また、投与経路変更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であることが示唆された。

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遺伝子多型情報の有用性を 36 名の造血器疾患患者で検討したところ、持続静注時では、*CYP3A5* 機能発現型の患者において、*POR\*28* の対立遺伝子を少なくとも 1 つ有する患者では、*POR\*28* を伴わない患者に比してタクロリムスの血中濃度/投与量 (C/D, Concentration/Dose) 比を有意に低下させることが造血幹細胞移植領域で初めて見出された。したがって、*POR\*28* の活性は *CYP3A4* よりも、むしろ *CYP3A5* の代謝に影響を及ぼしていることが示唆された。また、持続静注から経口への投与経路変更時において、*CYP3A5* 機能欠損型の患者では、機能発現型の患者に比してタクロリムスの C/D 比を有意に上昇させることが明らかとなった。さらに、*CYP3A5* 遺伝子型によるタクロリムスの至適な用量換算比について、*CYP3A5* 機能発現型の患者では、*CYP3A4* と *CYP3A5* の両方が協働的にタクロリムスの代謝を担うため、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* 欠損型の患者では主に *CYP3A4* でタクロリムスが代謝されるため、それよりも少ない 2~3 倍量で十分なことが示唆された。

以上の研究は、造血幹細胞移植後のタクロリムス投与経路変更時において、併用する抗真菌薬により用量換算比を考慮する必要があること、血中濃度の低下は GVHD 発現につながるため積極的な TDM の活用が重要であることを示すものである。また、*CYP3A5* の遺伝子型に、*POR*、*CYP2C19* の遺伝子多型情報を重ねることで、造血幹細胞移植後のタクロリムス個別化投与設計法の確立に向けてさらに前進することが示唆された。本研究成果は、造血幹細胞移植後のタクロリムス個別化免疫抑制療法の確立に貢献するところ大であり、臨床薬物治療学の発展に寄与するところが多い。

よって、本論文は博士（臨床薬学）の学位に値すると認める。