

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 :

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

臨床薬物治療学分野 学籍番号 3PS14031G 末次 王卓

【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¹⁾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 の遺伝子多型の有用性が臓器移植領域で見出されている^{2,3)}。最近では、酸化型 CYP の還元を媒介する酵素である P450 oxidoreductase (POR) の機能更新に繋がる POR*28 の遺伝子多型が見出され、主に腎移植領域で注目されている⁴⁾。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。

これらの背景を踏まえて本研究では、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行った。また、第 2 章では HSCT 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について検討した。

【方法】

第 1 章の HSCT 後の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については、2010 年 12 月から 2013 年 12 月の期間に、九州大学病院にて HSCT を施行し、GVHD の制御目的にタクロリムスを使用した造血器腫瘍患者 73 名を対象とした。診療情報は電子カルテよりレトロスペクティブに収集した。持続静注時の投与経路変更直前 (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/投与量比 (C/D 比) を算出し、(C/Dpo)/(C/Div) に影響を与える因子について

多変量解析(重回帰分析)を行った。得られた因子を基に、投与経路を変更した際のタクロリムスの至適な用量換算比を検討した。なお、本研究は九州大学医系地区部局臨床研究(観察研究)倫理審査委員会の承認を得て実施した。

第2章のHSCT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の検討については、2009年8月~2018年7月の間に、九州大学病院にて初回のHSCTを施行し、GVHD制御のためにタクロリムスを使用した36人の日本人血液疾患患者を対象とした。患者から同意を得た後、頬粘膜、末梢血あるいは骨髄液を一部採取し、DNAを抽出した。*CYP3A5**3、*POR**28、*CYP2C19**2 および *CYP2C19**3 の一塩基多型の検出は、LightCycler (Roche) を用い、PCR法による融解曲線分析にて行った。診療情報は電子カルテよりレトロスペクティブに収集し、タクロリムスの体内動態はC/D比で評価した。持続静注時のタクロリムスC/D比の評価期間はHSCT後3週間とした。投与経路変更時については、経口投与への変更直前の持続静注時のC/D比(C/Div)と定常状態に達した経口投与変更後4-7日目のタクロリムスC/D比(C/Dpo)を比較した。主要評価項目は、HSCT患者における持続静注時ならびに投与経路変更時のタクロリムスC/D比に影響を与える遺伝子多型情報の有用性の評価とした。副次評価項目は、*CYP3A5* 遺伝子多型と急性GVHDおよび急性腎障害との関係、タクロリムス投与経路変更時の(C/Dpo)/(C/Div)に影響を与える因子の探索、および投与経路変更時の至適な用量換算比の解析とした。なお、本研究は九州大学医系地区部局ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

【結果】

1. 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(第1章)

タクロリムス(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

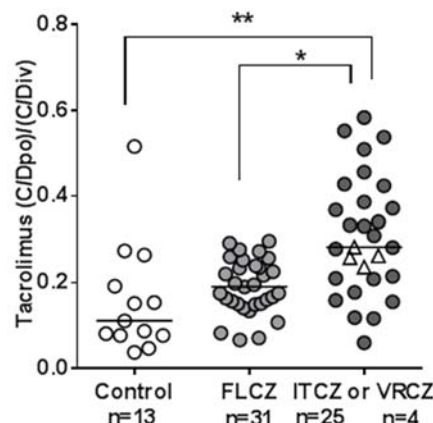


図1. 投与経路変更時のタクロリムスC/D比と抗真菌薬との関係

症率が有意に高かった ($P = 0.045$)。一方、タクロリムス (C/Dpo)/(C/Div) の変動と腎障害との間に関連はみられなかった。

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 (第2章)

36名の初回HSCT患者を対象とした。*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、*POR**28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比は有意に低いことが確認された(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 (第2章)

33名の患者で、持続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。タクロリムス (C/Dpo)/(C/Div) を抗真菌薬別にみたところ、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 *CYP3A5* 遺伝子型で検討したところ、*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)。

【考察】

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

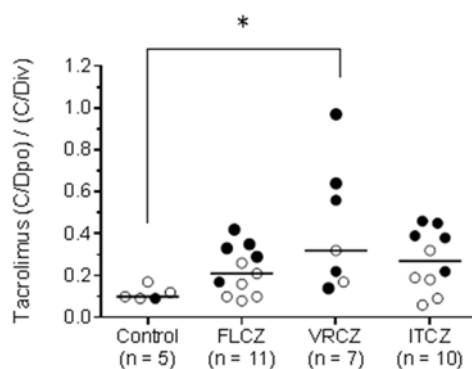


図2 投与経路変更時におけるタクロリムスC/D比と抗真菌薬との関係 (○: *CYP3A5* 機能型、●: *CYP3A5* 欠損型)

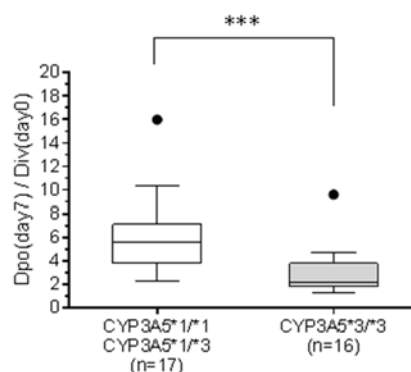


図3 投与経路変更前後のタクロリムス用量 (経口/静注) の比較

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、持続静注時の CYP3A5 機能型の患者において、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 C/D 比を有意に低下させることが HSCT 領域ではじめて示唆された。このことから、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考えられた。また、持続静注から経口への投与経路変更時において、CYP3A5 機能型の患者では、タクロリムスの代謝は主に CYP3A4 と CYP3A5 の両方が協働的に担うため、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 で代謝されるため、それよりも少ない2~3倍量が目安になると考えられた。一方、VRCZ 併用患者では、(C/Dpo)/(C/Div) のバラつきが大きいため、CYP3A5、CYP2C19 の遺伝子多型情報に加えてタクロリムス血中濃度モニタリングによる精密な管理が重要と考えられた。以上、CYP3A5、POR28、CYP2C19 の遺伝子多型情報は、造血幹細胞移植後のタクロリムス個別化免疫抑制療法をさらに発展させることに寄与することが示唆された。

【引用文献】

- 1) 日本造血細胞移植学会 編. 造血細胞移植ガイドライン. GVHD 第2版 2008, p15.
- 2) Masuda S, Inui K. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. *Pharmacol Ther* 2006, **112**: 184-98.
- 3) Fu R, Tajima S, Suetsugu K, et al. Biomarkers for individualized dosage adjustments in immunosuppressive therapy using calcineurin inhibitors after organ transplantation. *Acta Pharmacol Sin* 2018 Jun 27. doi: 10.1038/s41401-018-0070-2.
- 4) de Jonge H, Metalidis C, Naesens M, et al. The P450 oxidoreductase *28 SNP is associated with low initial tacrolimus exposure and increased dose requirements in CYP3A5-expressing renal recipients. *Pharmacogenomics* 2011, **12**: 1281-91.

【発表論文】

Suetsugu K, Ikesue H, Miyamoto T, Shiratsuchi M, Yamamoto-Taguchi N, Tsuchiya Y, Matsukawa K, Uchida M, Watanabe H, Akashi K, Masuda S. Analysis of the variable factors influencing tacrolimus blood concentration during the switch from continuous intravenous infusion to oral administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2017 **105**:361-368.