

(続紙 1)

京都大学	博士 (薬学)	氏名	佐藤 栄里子
論文題目	mTOR 阻害薬の適正使用を目指した薬物動態とその変動因子に関する研究		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>移植後の拒絶反応を防ぎ、移植成績を向上させる上で、薬物動態を考慮した免疫抑制薬の適正使用は非常に重要である。膵島移植はインスリン分泌が枯渇した糖尿病患者に対し、β 細胞を含む膵島組織を膵臓から分離し門脈内に注入する治療法で、移植後の免疫抑制療法として mTOR 阻害薬であるシロリムスとカルシニューリン阻害薬タクロリムスが併用される。また、肝移植は末期肝不全患者に対する最終治療と位置づけられ、カルシニューリン阻害薬の臨床使用は移植後の生存率の向上に大きく寄与している。一方、肝移植後の慢性拒絶時にはステロイドパルス療法が一般的に用いられるが、ステロイド抵抗性の場合には mTOR 阻害薬が選択される場合がある。mTOR 阻害薬であるシロリムス及びその誘導体であるエベロリムスは共に肝代謝型薬物で、薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 3A の基質となる。また、これらの薬物は薬物動態の個体間・個体内変動が大きく、その要因として疾患や併用薬物の影響が推察されるが、詳細は不明である。以上の背景を踏まえ、申請者は mTOR 阻害薬の薬物動態について移植患者及び実験動物における速度論的解析を行い、以下の新知見を得た。</p> <p>第I章 膵島移植患者における mTOR 阻害薬の薬物動態特性</p> <p>シロリムスとタクロリムスを併用した膵島移植患者 6 名を対象に、シロリムス血中濃度を経時的に測定した結果、術後に一過性の血中濃度上昇が認められた。そこで、術後経過日数に応じ、見かけのクリアランスが変化することを仮定した速度論的モデルを新規に作成したところ、血中濃度の予測値は実測値と良好な相関を示した。従って、膵島移植術による一過性の肝機能悪化が、シロリムスの見かけのクリアランスの変動要因となることが示唆された。さらに、シロリムスからエベロリムスへの切り替えを行った膵島移植患者 2 例を対象に、シロリムスとエベロリムスの薬物動態を比較したところ、2 症例ともエベロリムスの血中濃度/投与量比はシロリムスの約 1/3 を示した。この結果より、エベロリムスはシロリムスに比べて見かけのクリアランスが大きいいため、シロリムスからエベロリムスの切り替え時には、同一血中濃度に維持するために投与量を約 3 倍に調節する必要があることが明らかとなった。</p>			

第II章 エベロリムスの薬物間相互作用発現機構

エベロリムスの薬物動態についてラットを用いて詳細に検討したところ、投与量 0.2~1 mg/kg の範囲でエベロリムスの全身クリアランスは線形性を示した。また、エベロリムスを小腸内に投与した時のバイオアベイラビリティは約 20 % で、小腸及び肝での抽出率は各々 80 % 及び 13 % と算出され、エベロリムスは小腸で強く初回通過効果を受けることが明らかとなった。さらに、タクロリムス併用時に比べて、シクロスポリン併用時において、エベロリムスのバイオアベイラビリティは大きく上昇し、小腸における初回通過効果の阻害がその要因であることが示された。そこで、移植医療で併用される事例も多い CYP3A を強力に阻害するイトラコナゾールを用いた検討を行ったところ、小腸内投与後のイトラコナゾールは、エベロリムスの小腸での抽出率を約 1/4 に低下させるが、肝での見かけのアベイラビリティにほとんど影響を与えないことが速度論的に明らかとなった。従って、CYP3A4 を介した薬物間相互作用の強度は投与経路に依存し、エベロリムスと CYP3A4 を阻害する薬物を共に経口投与した場合に強く発現することが明らかとなった。

第III章 肝移植後の慢性拒絶に対する mTOR 阻害薬の有用性と薬物動態

肝移植を受けた 6 ヶ月の女兒について検討を行った。肝移植後の慢性拒絶に対してステロイド抵抗性を示したため、エベロリムスの投与を開始した。エベロリムス導入時には、血中総ビリルビン濃度は 13.8 ng/mL と高値を示したが、導入後 14 日目には 3.0 ng/mL まで低下した。このことは、慢性拒絶反応の抑制にエベロリムスが有効であることを示している。また、エベロリムスのトラフ血中濃度推移は 1-コンパートメントモデルに基づく予測値と良好な対応を示したことから、肝移植後の慢性拒絶時においても薬物動態速度論に基づく科学的投与設計が可能であることが示唆された。

以上、申請者は、mTOR 阻害薬の薬物動態について、移植患者及び実験動物における速度論的検討を行った。その結果、肝及び小腸における初回通過効果の寄与について明らかにするとともに、病態や薬物間相互作用など変動要因の定量的予測に関する新知見を得た。本研究成果は臨床における mTOR 阻害薬の適正使用に有用な情報を与えるものとする。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

シロリムスやエベロリムスといった mTOR 阻害薬は、拒絶反応を抑制する目的で膵島移植や肝臓移植時に臨床使用されているが、薬物動態の個体差が大きいため、血中濃度モニタリングに基づく投与量調節が必要である。申請者は、mTOR 阻害薬の薬物動態変動因子の解明を目的に、移植患者及び実験動物を対象に、薬物動態に関する速度論的解析を行い、以下の新知見を得た。

膵島移植患者を対象としたシロリムス薬物動態解析の結果、術後経過日数に応じて見かけのクリアランス上昇が示され、膵島移植術による一過性の肝機能悪化からの回復が、シロリムス薬物動態変動の一因となることが判明した。さらに、同一患者において、エベロリムス見かけのクリアランスは、シロリムスに比して約 3 倍高値を示すことが判明した。

次に、ラットを用いて検討したところ、エベロリムスは肝臓よりも小腸で強い初回通過効果を受けるため、小腸内投与後のバイオアベイラビリティは約 20 %と低値を示すことが判明した。さらに、チトクローム P450 (CYP) 3A 阻害薬であるイトラコナゾール併用時には、エベロリムス代謝が阻害されるが、その相互作用強度は投与経路に依存し、両薬物の経口投与時に相互作用が増強されることが判明した。

さらに、肝移植後にステロイド抵抗性の慢性拒絶を呈した患児において、エベロリムスが拒絶反応の抑制に有効であることを実証するとともに、慢性拒絶患児においても、エベロリムス血中濃度推移は、薬物速度論的モデルを用いることによって予測可能であることを明らかにした。

以上の研究は、mTOR 阻害薬の肝臓及び小腸における初回通過効果の寄与を定量的に初めて明らかにしたもので、病態や薬物間相互作用が mTOR 阻害薬の薬物動態の変動因子となることを実証した。これらの研究成果は、移植患者における mTOR 阻害薬の適正使用に直接貢献するもので、医療薬学の発展に寄与するところ大である。

よって、本論文は博士 (薬学) の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 26 年 7 月 10 日、論文内容とそれに関連した分野について諮問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降