

京都大学	博士（薬学）	氏名	糸原 光太郎
論文題目	臓器移植における免疫抑制薬の適正使用を目指したファーマコメトリクス研究		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>免疫抑制療法は臓器移植後の拒絶反応を抑制する上で重要であり、中心となるタクロリムスやエベロリムスは、薬物動態の個体間・個体内変動が大きく、また治療域が狭いため、薬物血中濃度モニタリング（Therapeutic drug monitoring; TDM）に基づく投与量調節が必須となる。TDMデータを数理モデルとコンピュータサイエンスを用いて個別化投与設計に活用する手法としてファーマコメトリクスがある。すなわち、個々の患者の薬物動態を予測する方法として、目的とする患者集団の血中濃度データを非線形混合効果モデルによって解析する母集団薬物動態（Population pharmacokinetics; PPK）解析と得られた母集団パラメータを事前情報とするベイズ推定が従来から用いられている。さらに、その対極として生体パラメータと対象薬剤のパラメータを用いて、生体内での薬物動態を予測する生理学的薬物動態（Physiologically based pharmacokinetic; PBPK）モデル解析がある。</p> <p>本研究では、肝移植並びに腎移植患者から得られたタクロリムスやエベロリムスのTDMデータを用いて、PPK及びPBPKモデル解析を行い、患者集団における薬物動態特性を把握し、これら免疫抑制薬の適正使用を行うための新知見を得た。</p> <p>第Ⅰ章 生体肝移植時のタクロリムス薬物動態に与える肝再生とCYP3A5遺伝子多型の影響</p> <p>生体肝移植患者では、移植肝と小腸はそれぞれドナーとレシピエント由来であることから、代謝酵素の遺伝子型が同一患者内で異なる場合があり、また移植肝は術後に再生する。PPK解析では、経口クリアランスに対する肝臓と小腸の寄与を精度よく分離評価することが困難であるため、PBPKモデル解析を行った。その結果、肝クリアランスが術後早期に回復すること及び、肝臓・小腸のCYP3A5遺伝子多型はともにタクロリムス経口クリアランスに同程度影響することを証明し、肝臓・小腸のCYP3A5遺伝子型の組み合わせに応じた至適投与量ノモグラムの作成に成功した。</p> <p>第Ⅱ章 腎移植患者におけるタクロリムスPBPKモデルの構築と肝移植患者への外挿</p> <p>腎移植患者から得られたタクロリムスの経時的なTDMデータを用いて、吸収過程を詳細に評価するPBPKモデルを構築し、文献値による検証を行った。作成した腎移植患者のPBPKモデルを基に、生体パラメータを健康成人から軽度肝障害患者に変更することで、肝移植患者の血中濃度を精度よく予測することに成功した。すなわち、肝移植後3週目であっても肝移植患者の肝機能は腎移植患者と比較して軽度低下しているものの、その他の生理機能は腎移植患者と同等であることを明らかにした。</p> <p>第Ⅲ章 肝移植患者におけるエベロリムスPPK解析とタクロリムス動態との比較</p> <p>タクロリムス曝露に伴う腎機能悪化を軽減する目的で、近年エベロリムスが肝移植4週後から少量タクロリムスと併用される。成人肝移植患者を対象としたPPKを用いた</p>			

モデリング&シミュレーションの結果、肝移植患者ではエベロリムスの添付文書の半量で治療域に達することや、乳児以外の小児患者へのモデルの適用性について実証することができた。また、バイズ推定による個別のエベロリムス薬物動態パラメータは、同一患者のタクロリムス動態と相関性を示し、同一酵素で代謝されるタクロリムス血中濃度情報がエベロリムス初期投与設計に活用可能であることを明らかにした。

以上、申請者は、臓器移植患者におけるタクロリムス及びエベロリムスのTDMデータを用いたPBPK及びPPKモデル解析を行い、移植臓器の特徴に応じた薬物動態変動要因を明らかにし、個別化投与設計に関する有用な新知見を得た。本研究で免疫抑制薬に適用したファーマコメトリクス手法は、臨床データ収集に制限のあるスペシャルポピュレーションにおける薬物動態予測に有用な方法論であり、得られた成果は薬物療法の個別化・精密化に寄与するものである。

(論文審査の結果の要旨)

タクロリムスやエベロリムスは、臓器移植後の拒絶反応の抑制に重要な薬剤である。しかし、その薬物動態の変動は大きく、適正使用のためには薬物動態の適切な評価が必須である。申請者は、タクロリムスおよびエベロリムスの薬物動態について、生理学的薬物動態 (PBPK) モデルや母集団薬物動態 (PPK) 解析といったファーマコメトリクス的手法を用いた解析を行い、以下の新知見を得た。

まず、生体肝移植を対象にタクロリムスのPBPKモデルを構築し、肝クリアランスは移植後早期に回復すること及び、移植肝と小腸のCYP3A5遺伝子多型は共に見かけのクリアランスに影響を与え、その程度は同程度であることを定量的に明らかとした。また、腎移植患者の経時的採血データを使用し、吸収相を考慮したPBPKモデルを構築することに成功した。さらに、作成したモデルの生体データを変更することにより、肝移植患者では腎移植患者と比べクリアランスが軽度低下している可能性を見出した。また、作成したモデルに基づき、CYP3A5遺伝子多型の組み合わせに応じた適切な投与量ノモグラムの作成に成功した。

次に、肝移植患者を対象としたPPKモデルを作成し、フルコナゾールの併用、腎機能および性別に加えて薬物血中濃度モニタリング (TDM) による投与量調節の結果を反映してエベロリムスの1日投与量がクリアランスの共変量となることを見出した。さらに、作成したモデルに基づくシミュレーションにより、エベロリムスの初期投与量は添付文書の半量で有効濃度域に達すること、乳児を除く小児においてもモデルの適用が可能であることを明らかとした。また、エベロリムスのクリアランスと開始時点のタクロリムスの投与量/血中濃度比の相関を明らかとし、同一酵素で代謝されるタクロリムス血中濃度情報をエベロリムス初期投与設計に活用可能であることを明らかとした。

本研究で免疫抑制薬に適用したファーマコメトリクス手法は、臨床データ収集に制限のあるスペシャルポピュレーションにおける薬物動態予測に有用な方法論であり、得られた成果は薬物療法の個別化・精密化に寄与するものであると評価される。

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、令和5年2月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。