

氏 名	ふく ど まさ ひで 福 土 将 秀
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	薬 博 第 600 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	薬 学 研 究 科 医 療 薬 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	カルシニューリン阻害剤の体内動態・薬効の速度論的解析に基づく個別化投与設計に関する研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 乾 賢 一	教 授 高 倉 喜 信	教 授 橋 田 充
--------	--------------------	-------------	-----------

論 文 内 容 の 要 旨

移植医療において、タクロリムスやシクロスポリンなどのカルシニューリン阻害剤は、選択的に T 細胞の増殖を抑制することによって、移植片の生着に大きく寄与している。一方、これらの薬剤は治療域が狭く体内動態の個体差が大きいため、投与量設定が極めて困難とされている。これまで、頻回の採血によって得られた血中濃度データや臨床情報を指標に、投与量の微調節が行われてきたが、血中濃度を治療域に維持しているにも拘わらず拒絶反応を示す症例も散見された。このような臨床上的問題を克服するためには、免疫抑制剤の適正使用法を確立することが緊要と考えられるが、体内動態並びに薬効の変動因子も含め不明点が多い。

そこで著者は、カルシニューリン阻害剤の個別化投与設計法の確立を目的とし、生体肝移植患者におけるタクロリムスの母集団薬物動態解析を行い、その変動因子の探索を試みた。また、薬効の指標としてカルシニューリン活性を測定し、タクロリムス及びシクロスポリンの体内動態と薬効の関係を明らかにするとともに、臓器移植患者における投与設計の個別化について検討し、以下の知見を得た。

I. 生体肝移植患者におけるタクロリムスの母集団薬物動態解析

ベイジアン法は、1人1点の測定値からでも患者固有の体内動態パラメータの推定を可能とする統計学的手法であるが、事前情報として精度の高い母集団薬物動態パラメータを必要とする。そこでまず、本院で得られた成人生体肝移植患者におけるタクロリムス母集団パラメータを用い、血中濃度の予測性について評価した。その結果、海外の脳死全肝移植患者におけるパラメータを用い予測した場合と比較して、予測の偏りが少なかった。また、肝機能が安定してくる術後2週目以降では、前週の少数採血点を用いたベイジアン法によって、タクロリムスの血中濃度を精度良く予測できることが明らかになった(平均絶対予測誤差<3ng/mL)。

次に、薬物動態変動因子として P-糖蛋白質 (P-gp, *MDR1*) 及びチトクロム P450 (CYP) 3A の発現量と遺伝子多型に着目し、小児生体肝移植患者を対象にタクロリムスの母集団薬物動態解析を行った。見かけのクリアランス (CL/F) は患者体重のべき乗に比例し、術後経過日数に応じて増大することが判明した。また、小腸 *MDR1* mRNA 発現量は、移植直後の CL/F に対して有意に影響した。さらに、CYP3A5 蛋白が発現する *CYP3A5**1 アレルを有する肝臓を移植された患者は、蛋白発現が認められない *CYP3A5**3/*3 の肝臓を移植された患者と比べ、術後経過に伴う CL/F の回復が約 2 倍大きいことが明らかになった。

II. タクロリムスとシクロスポリンの薬効特性の比較

タクロリムスとシクロスポリンは同様の作用機序を有するが、*in vivo* における両薬剤のカルシニューリン阻害特性については不明である。そこでまず、カルシニューリンによるセリン/スレオニン脱リン酸化活性の測定系を確立し、実験動物を用いて詳細な検討を行った。両薬剤をラットに静脈内単回投与した場合、血中濃度に対する全血中カルシニューリン活性の阻害に反時計回りの履歴特性が認められたが、薬効コンパートメントを仮定した速度論的解析によって、両薬剤投与後の

カルシニューリン活性の経時変化を予測することが可能となった。

次に、生体肝移植患者を対象に、タクロリムスとシクロスポリンの薬効解析を行った。シクロスポリン服用患者のカルシニューリン活性は、約 700ng/mL 以上の血中濃度でほぼ完全に抑制されたことより、ピーク濃度のモニタリングは十分なカルシニューリン阻害効果を得る上で重要であることが示唆された。一方、タクロリムス服用患者のカルシニューリン活性は、治療域以上の血中濃度 (>20ng/mL) においても部分的にしか阻害されなかったことより、トラフ濃度のモニタリングはカルシニューリン阻害効果を評価する上で十分であることが示唆された。また、腎機能障害の発現は、両薬剤のトラフ濃度と有意に関連することが明らかになった。

Ⅲ. 臓器移植患者におけるカルシニューリン阻害剤の至適投与設計

生体肝移植患者において、移植直後の吸収不良や肝機能の低下に伴う消失遅延によって、治療域のシクロスポリン血中濃度を得ることに難渋する症例が散見される。そこで、シクロスポリンの吸収プロファイルの改善並びに副作用軽減を目的に、1日1回投与法の有用性について、従来の1日2回投与法と比較検討した。1日2回投与法と比べ、1日1回投与法はトラフ濃度を上昇させず、有意に高いピーク濃度が得られ、カルシニューリン活性も効果的に抑制された。また、血清クレアチニン値の上昇は、1日1回投与群で低頻度であった。従って、1日1回投与法を用いた免疫抑制導入療法は、生体肝移植後早期のシクロスポリン吸収を改善し、カルシニューリン阻害効果を損なうことなく腎臓への負担を軽減することが示唆された。

次に、カルシニューリン活性測定の実臨床的意義について、タクロリムスまたはシクロスポリン服用生体腎移植患者4例を対象に検討した。急性拒絶反応と診断された3症例中2例において、拒絶反応が発現する直前にカルシニューリン活性の一過性の上昇が認められた。また、生体肝移植患者の場合と同様、治療域の血中濃度において、カルシニューリン活性に大きな個体間・個体内変動が存在したことから、血中濃度モニタリングと併せてカルシニューリン活性を測定することは、患者個々の免疫抑制効果の評価に役立つことが示唆された。

以上著者は、生体肝移植患者におけるタクロリムスの母集団薬物動態解析を行い、ベジアン法を用いた個別化投与設計に関する臨床的有用性を明らかにするとともに、タクロリムスの経口クリアランスに対する小腸 *MDR1* 並びに移植肝 *CYP3A5* 遺伝子の寄与を定量的に評価した。さらに、薬力学的解析によって、カルシニューリン阻害剤の薬効特性を明らかにし、最適投与法や至適モニタリング法に関する科学的根拠を得ることができた。本研究成果は、臓器移植患者における個別化免疫抑制療法確立のための有用な情報になると考える。

論文審査の結果の要旨

タクロリムスやシクロスポリンなどのカルシニューリン阻害剤は、移植医療において極めて重要な薬剤であるが、治療域が狭く体内動態の個体差が大きいため、臨床的には血中濃度測定値を基に投与量の調節が行われている。一方、血中濃度を治療域に維持しているにも拘わらず拒絶反応を示す症例も見られる。申請者は、カルシニューリン阻害剤の個別化投与設計法を確立するため、生体肝移植患者を対象に、カルシニューリン阻害剤のファーマコキネティクス並びにファーマコダイナミクス解析を行い、以下の新知見を得た。

京大病院の成人生体肝移植患者におけるタクロリムス母集団パラメータを用いて、ベジアン法による血中濃度予測性について評価した結果、肝機能が安定してくる術後2週目以降では、前週の少数採血点からタクロリムスの血中濃度を精度良く予測することができた。さらに、小児生体肝移植患者を対象に母集団薬物動態解析を行ったところ、小腸 *MDR1* mRNA 発現量や肝臓の *CYP3A5* 遺伝子多型がタクロリムスの見かけのクリアランスの個体間変動因子として重要であることが判明した。

次に、生体肝移植患者を対象に、タクロリムスあるいはシクロスポリン血中濃度測定と同時に末梢血単核球中のカルシニューリン活性を測定したところ、シクロスポリンの場合には、ピーク血中濃度付近の約 700ng/mL 以上でカルシニューリン活性はほぼ完全に抑制されたが、タクロリムスの場合には、治療域以上の血中濃度 (>20ng/mL) においても部分的にしか阻害されないなど、カルシニューリン阻害特性に両薬剤で相違のあることが判明した。

さらに、シクロスポリンの新規投与法である1日1回投与法について、従来の1日2回投与法と比較検討した。その結果、

1日1回投与法はシクロスポリンのトラフ血中濃度を上昇させず、有意に高いピーク血中濃度を示すこと、またカルシニューリン活性を効果的に抑制し腎障害発現頻度も低いなど、薬物動態と薬効・副作用の両面から有用であることがわかった。また、カルシニューリン阻害剤服用中の生体腎移植患者を対象に解析を行ったところ、急性拒絶反応と診断された3症例中2例において、拒絶反応が発現する直前にカルシニューリン活性の一過性の上昇が認められることや、カルシニューリン活性に大きな個体間・個体内変動が存在することを明らかにした。

以上の研究は、生体肝移植患者におけるタクロリムスの動態特性を母集団解析的並びに薬理遺伝学的に解明するとともに、タクロリムスとシクロスポリンの薬効特性の相違やカルシニューリン活性測定の臨床的意義を初めて明らかにしたものである。これらの研究成果は、臓器移植患者における個別化免疫抑制療法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）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成18年3月2日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。