

氏 名 ・ (本籍)	山下 鷹也 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第 921 号
学位授与の日付	平成 28 年 9 月 27 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	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Effects of CYP3A5 polymorphism on the pharmacokinetics of a once-daily modified-release tacrolimus formulation and acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation (造血幹細胞移植におけるタクロリムス徐放製剤の薬物動態と 急性腎機能障害に関する CYP3A5 遺伝子多型の影響)
論文審査委員	(主査) 教授 高橋 勉 (副査) 教授 今井 由美子 教授 羽瀧 友則

学位論文内容要旨

論文題目

Effects of *CYP3A5* polymorphism on the pharmacokinetics of a once-daily modified-release tacrolimus formulation and acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation

(造血幹細胞移植におけるタクロリムス徐放製剤の薬物動態と急性腎機能障害に関する *CYP3A5* 遺伝子多型の影響)

申請者氏名 山下 鷹也

研究目的

タクロリムス徐放製剤 (Tac-QD) は 1 日 1 回の投与で 1 日 2 回投与である既存のタクロリムス製剤と同等の有効性、安全性を得られ、コンプライアンスの向上とそれによる造血幹細胞移植後の安定した免疫抑制効果を期待し広く使用されている。

タクロリムスは肝代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) 3A4、3A5 で代謝される。腎移植後に Tac-QD を免疫抑制剤として使用した報告では、*CYP3A5* 遺伝子多型が **3/*3* の患者群で **1/*1* および **1/*3* に比較し、有意にタクロリムス血中濃度が高まることが示された。一方、造血幹細胞移植では Tac-QD の薬物動態に関する CYP3A5 遺伝子多型の影響は十分に検討されていない。

さらに腎移植とは異なり、造血幹細胞移植ではアゾール系抗真菌剤 (azole antifungal agents : AZ) を標準的に予防投与する。AZ は CYP3A4 を阻害するためタクロリムスの薬物動態に大きく影響を与える可能性がある。

本研究は、造血幹細胞移植における Tac-QD の薬物動態と AZ との相互作用について明らかにすることを目的とした。

研究方法

秋田大学医学部附属病院で 2012 年 4 月から 2014 年 10 月までに同種造血幹細胞移植を施行された 24 例が本研究に登録された。

移植後の GVHD 予防にはタクロリムス持続静注を全例で移植前日から開始した。生着後、安定した経口摂取が可能となったことを確認し、持続静注量の 4 倍量の Tac-QD 内服に切り替え

た。内服切り替え後のタクロリムス血中トラフ濃度は 5-10ng/ml になるよう Tac-QD 投与量を調整した。

真菌感染予防はミカファンギン点滴投与で開始し、Tac-QD に切り替えた 7 日後にミカファンギン点滴投与から AZ 内服に切り替えた。

CYP3A5 遺伝子多型は同種造血幹細胞移植前に PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) method で解析した。タクロリムス血中濃度は chemiluminescence magnetic microparticle immunoassay (CMIA) 法を用いて測定した。

タクロリムスの有害事象である急性腎機能障害に関しては CTCAE version 4.0 に則り、血清クレアチニンがベースラインよりも 0.3mg/dl 以上、または 1.5 倍以上増加した場合と定義した。

研究成績

11 例が *CYP3A5 *1* アレル保持者で 13 例が *CYP3A5 *3/*3* であった。年齢や移植の条件などで両群に差は見られなかった。全例 Tac-QD 内服に切り替えることができたが、3 例は AZ 内服に切り替えることができなかった。

移植合併症に関しては、*CYP3A5 *1* アレル保持群で grade III-IV の急性 GVHD 発症率 (36 % vs. 0 %, P = 0.017) が、*CYP3A5 *3/*3* 群で急性腎機能障害発症率 (46 % vs. 9 %, P = 0.046) が有意に高い結果となった。

薬物動態に関しては、AZ 併用前はタクロリムストラフ濃度、Tac-QD の用量に有意差は認めなかったものの、AZ 併用後では *CYP3A5 *3/*3* 群は *CYP3A5 *1* アレル保持群に比較して有意にタクロリムス血中濃度は高く (10.1 ng/mL vs. 7.4 ng/mL, P = 0.034)、かつ Tac-QD の用量は低い (2.0 mg/day vs. 4.0 mg/day, P = 0.041) 結果となった。これは、AZ が腸管上皮に存在する CYP3A4 を阻害したことにより、CYP3A5 をもたない *CYP3A5 *3/*3* 群はタクロリムスを代謝できず吸収が亢進したためと考えられる。

最後に Tac-QD に起因する急性腎機能障害に関しては、6 例が該当し全例 *CYP3A5 *3/*3* 群であった。また、全例が AZ 併用開始 14 日以内に急性腎機能障害を発症していた。さらに、*CYP3A5 *3/*3* 群の 80% の症例は、AZ 併用開始 14 日以内に Tac-QD の用量を 50% 以上減量する必要があった。すなわち、*CYP3A5 *3/*3* 群では AZ 併用後に血中濃度が高くなりやすく、その結果急性腎機能障害を引き起こすことが示唆された。

結論

造血幹細胞移植において CYP3A5 遺伝子多型および AZ が Tac-QD の薬物動態に及ぼす影響を明らかにした。*CYP3A5* 遺伝子多型を移植前に検査することにより、AZ を併用する症例では、より安全かつ効果的な Tac-QD の調整が可能となるであろう。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査：高橋 勉

申請者：山下 鷹也

論文題名：Effects of CYP3A5 polymorphism on the pharmacokinetics of a once-daily modified-release tacrolimus formulation and acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation（論文題目の和訳）造血幹細胞移植におけるタクロリムス徐放性剤の薬物動態と急性腎機能障害に関する CYP3A5 遺伝子多型の影響

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、造血幹細胞移植に用いる免疫抑制剤であるタクロリムス徐放性剤（Tac-QD）に関して、その肝代謝酵素として知られる cytochrome P450 (CYP)3A4, 3A5 のうち、CYP3A5 の 2 種の遺伝子多型、1)*3/*3、2)*1/*1 あるいは*1/*3 (*1 と表記)、の患者の薬物動態に関する影響を調べた。また、造血幹細胞移植に標準的に使用するアゾール系抗真菌薬（AZ）は、CYP3A4 を阻害することが知られているため、Tac-QD の薬物動態と AZ の相互作用についても検討した。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

同種造血幹細胞移植を施行した 24 名を対象に、1)患者の CYP3A5 遺伝子多型(*3/*3 vs. *1)、2)タクロリムス血中トラフ濃度、3)AZ 投与有無、4)臨床データ、を統計学的に解析し、*1 群では grade III-IV 急性 GVHD 発生率が*3/*3 群に比し有意に高いこと、*3/*3 群では*1 群に比し有意に急性腎機能障害率が高いことが示された。タクロリムス血中トラフ値に関しては、AZ 併用前では*3/*3 群と*1 群の間に有意差はなかったが、AZ 投与後は 3/*3 群では*1 群に比し有意にタクロリムス血中トラフ値が上昇しているという知見を得た。

2) 重要性

同種造血幹細胞移植に使用する免疫抑制剤 Tac-QD に関して、CYP3A5 遺伝子多型(*3/*3 vs. *1) との関係を一明らかにし、特に AZ 投与の影響が大きくタクロリムス血中トラフ値に影響する点を解明した。また、CYP3A5 遺伝子多型が臨床経過に対する影響も明らかにした。

3) 研究方法の正確性

本研究は適切な対象数を用いて行われており、研究方法も正確に実施され、詳細な統計学的な検討も加えており、客観的な評価法で、正確性があると考えられる。

4) 表現の明瞭さ

これまでの問題点の解決、同種造血幹細胞移植に使用する免疫抑制剤 Tac-QD の薬物動態と CYP3A5 遺伝子多型との関係を明らかにするために、研究目的、方法、研究結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考えられる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。