

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：17102
研究種目：若手研究
研究期間：2020～2023
課題番号：20K16078
研究課題名（和文）レテルモビル併用下でのタクロリムス個別化投与の発展に向けた遺伝子多型の有用性解明

研究課題名（英文）Survey of the Utility of Genetic Polymorphisms for the Development of Individualized Tacrolimus Administration under the Co-administration of Letermovir

研究代表者
末次 王卓（Suetsugu, Kimitaka）
九州大学・大学病院・副薬剤部長

研究者番号：50867330
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：母集団薬物動態解析を用いた結果、造血細胞移植におけるレテルモビルの併用は、ボリコナゾールの V_{max} （最大反応速度）を1.72倍上昇させ、ボリコナゾールの血中濃度（中央値）を44%低下させることが示された。なお、本研究におけるCYP2C19遺伝子多型の影響はみられなかった。また、母集団薬物動態解析を用いてボサコナゾールの血中濃度に影響する因子の同定、およびそれらの因子がボサコナゾール目標血中濃度達成率に及ぼす影響を調査した結果、体重、総タンパク値、下痢が血中濃度の変動因子であったこと、高体重、低蛋白血症、下痢を有する患者では、添付文書の用量では目標血中濃度を下回る可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レテルモビルは、2018年3月にサイトメガロウイルス感染症の抑制を目的に本邦で承認され、造血細胞移植後に広く使用されるようになった。一方、レテルモビルは薬物間相互作用が多く報告されており、アゾール系抗真菌薬との相互作用の結果、タクロリムスの血中濃度にも影響を与える可能性が考えられた。また、遺伝子多型は人種差の影響も受けるため、本邦での結果が重要である。本研究では、アゾール系抗真菌薬との相互作用について、母集団薬物動態解析を用いて、ボリコナゾールとボサコナゾールにおける影響を明らかにした。本研究は、レテルモビル併用下における抗真菌薬、タクロリムスの個別化投与の発展に向けた重要な成果と考えられる。

研究成果の概要（英文）：Population pharmacokinetic analysis showed that the co-administration of letermovir resulted in an increase of 1.72 times in the V_{max} (maximum reaction rate) of voriconazole and a 44% decrease in the median blood concentration of voriconazole in hematopoietic cell transplantation. No influence was observed in regard to CYP2C19 genetic polymorphisms in this study.

Furthermore, factors affecting the blood concentration of posaconazole were identified using population pharmacokinetic analysis, and the effect of these factors on the achievement rate of the target blood concentration of posaconazole was investigated. As a result, it was found that body weight, total protein levels, and diarrhea were factors that caused variations in the blood concentration. It can be speculated that in patients with a high body weight, hypoalbuminemia, or diarrhea, the target blood concentration of posaconazole may fall below the level specified in the package insert.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：レテルモビル 抗真菌薬 タクロリムス 遺伝子多型 母集団薬物動態解析

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

免疫抑制薬タクロリムスは、造血細胞移植後の移植片対宿主病の制御を目的に使用され、血中薬物濃度データに基づく投与量調節の個別化が不可欠である。一方、2018年にレテルモビルがサイトメガロウイルス感染症の抑制を目的に本邦で承認され、造血細胞移植後に広く使用されるようになった。近年、薬物代謝酵素のチトクロム P450 (CYP) の遺伝子多型がタクロリムスの体内動態の個人差を考える上で有用とされるが、レテルモビルは CYP3A の阻害作用や CYP2C19 の誘導作用を有するため、タクロリムスの体内動態が変動する可能性があった。また、造血細胞移植においてはアゾール系抗真菌薬が常用されるが、アゾール系抗真菌薬の中には CYP3A や CYP2C19 を介した相互作用を有する薬剤もあり、レテルモビルとアゾール系抗真菌薬との相互作用の結果、免疫抑制薬タクロリムスの体内動態に影響を与える可能性が考えられた。しかしながら、レテルモビルの相互作用に関しては、実臨床における報告は少ないのが現状であった。

2. 研究の目的

(1) レテルモビルの血中薬物濃度が測定可能な分析系を構築する

(2) 抗真菌薬ポリコナゾールの体内動態に影響を与える生物学的指標を解析する

(3) 抗真菌薬ボサコナゾールが 2021 年に本邦にて承認されたため、ボサコナゾールの体内動態に影響を与える生物学的指標を解析する

3. 研究の方法

(1) レテルモビル血中濃度測定のための分析系の構築：臨床応用可能で高感度に測定可能な Liquid Chromatography-Mass spectrometry (LC-MS) 法を用いてレテルモビルの血漿中濃度測定系を構築した。内標準物質には Roscovitine を用いた。測定系の信頼性を保障するための分析法のバリデーションについては、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) の Guidance for industry: Bioanalytical method validation に準拠して検討を行った。

(2) ポリコナゾールの体内動態に影響を与える生物学的指標の探索：母集団薬物動態解析を用いて、ポリコナゾールの体内動態に影響を与える生物学的指標を検討した。造血細胞移植後に VRCZ が投与された患者を対象とした。母集団薬物動態モデルの構築には、Nonlinear Mixed Effect Model (NONMEM) ver. 7.4.3 を用いた。

(3) ボサコナゾールの体内動態に影響を与える生物学的指標の探索：母集団薬物動態解析を用いて、ポリコナゾールの体内動態に影響を与える生物学的指標を検討した。ボサコナゾール錠を内服した造血器腫瘍患者を対象とし、通常診療より得られた血液検体の残余を用いて LC-MS 法によりボサコナゾール血中濃度を測定した。母集団薬物動態モデルの構築には、Nonlinear Mixed Effect Model (NONMEM) ver. 7.4 を用いた。電子カルテより患者情報、検査値、診療記録を後ろ向きに抽出し、ボサコナゾールのクリアランスに対する影響因子を探索した。

4. 研究成果

(1) レテルモビル血中濃度測定のための分析系の構築：本分析法の定量範囲 10-1000 ng/mL において検量線の決定係数 $R^2 > 0.99$ を満たす良好な直線性が得られた。また、日内変動ならびに日間変動は、いずれもバリデーションガイドラインに規定された変動係数の 15.0 % 以下を満たしていた。その他、選択性、マトリックス効果やキャリアオーバーについても基準を満たしていた。これらのことから、臨床におけるレテルモビルの血漿中トラフ濃度を測定するのに十分な性能を有していると考えられた。

(2) ポリコナゾールの体内動態に影響を与える生物学的指標の探索：レテルモビルの併用は、ポリコナゾールの V_{max} (最大反応速度) を 1.72 倍上昇させる方向に組み込まれ、レテルモビル併用無しの場合と比較して、ポリコナゾールの血中濃度 (中央値) を 44 % 低下させることが示された (Figure 1)。なお、本研究における CYP2C19 遺伝子多型の影響は十分に確認されなかった。本結果は、造血細胞移植後のレテルモビルとポリコナゾールの相互作用の解明につながり、タクロリムスの個別化投与に向けた影響を考慮する上で重要な結果であると考えられた。

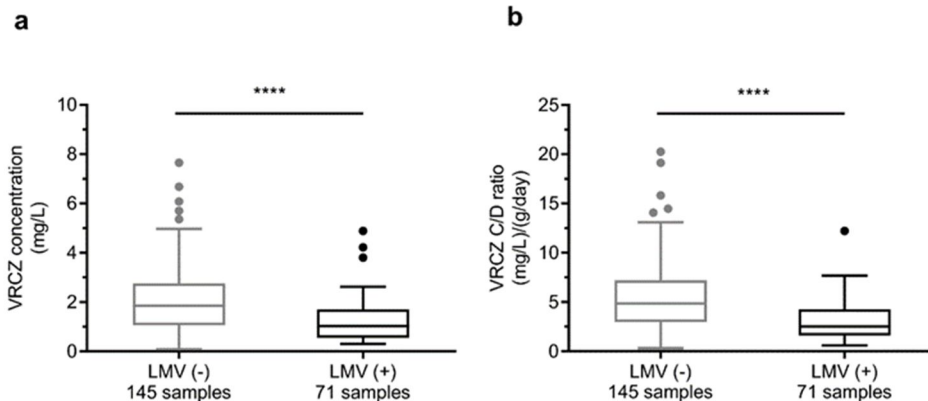


Figure 1. Comparison of (a) VRCZ concentration and (b) C/D ratio between patients without LMV (LMV(-); 145 samples) and those with LMV (LMV(+); 71 samples). The bars show the median values; boxes represent the 25th and 75th percentiles of the data. C/D ratio concentration per dose ratio, LMV letermovir, VRCZ voriconazole. **** $p < 0.0001$

- (3) ポサコナゾールの体内動態に影響を与える生物学的指標の探索：抗真菌薬ポサコナゾールの血中濃度測定については、市販の測定キットや外部委託での測定が無いため、まずはポサコナゾールの分析系の構築を行った。分析系の信頼性を保障するための分析法のバリデーションについては、米国食品医薬品局のガイドラインに準拠して検討を行い、その結果、基準を満たしていた。次に、母集団薬物動態解析法を用いて、ポサコナゾールの血中濃度に影響する因子の同定、およびそれらの因子がポサコナゾール目標血中濃度達成率に及ぼす影響を調査した。その結果、体重、総タンパク値、下痢が血中濃度の変動因子であったこと、高体重、低蛋白血症、または下痢を有する患者では、添付文書の用量では目標血中濃度を下回る可能性が示唆された。腸管 GVHD で下痢症状を呈する患者では、ポサコナゾール濃度低下の可能性に注意する必要があると考えられた。本研究は、造血細胞移植後のレテルモビルとポサコナゾールの相互作用の解明の一助となり、結果として、タクロリムスの個別化投与に向けた影響を考慮する上で重要になると考えられた。
- (4) まとめと今後の展望：レテルモビル血中濃度測定の分析系の構築により、レテルモビルの血漿中濃度の点からも薬物相互作用の解析が可能となった。また、レテルモビルの併用は、抗真菌薬ポサコナゾールの血中濃度を低下させることが実臨床において示された。さらに、本邦で 2021 年に承認されたポサコナゾールの血中濃度に影響する因子についても解明することができた。アゾール系抗真菌薬の併用は、免疫抑制薬タクロリムスの血中濃度にも影響を与えることから、今後はレテルモビル、タクロリムス、アゾール系抗真菌薬の薬物血中濃度と分子生物学的指標を併せた解析が重要と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yamada Takaaki, Belabbas Tassadit, Suetsugu Kimitaka, Hirota Takeshi, Mori Yasuo, Kato Koji, Akashi Koichi, Egashira Nobuaki, Ieiri Ichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Factors Influencing Serum Posaconazole Concentrations in Patients with Hematologic Malignancies Receiving Delayed-Release Tablets	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000001196	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Matsukane Ryosuke, Isshiki Risa, Suetsugu Kimitaka, Minami Haruna, Hata Kojiro, Matsuo Mioko, Egashira Nobuaki, Hirota Takeshi, Nakagawa Takashi, Ieiri Ichiro	4. 巻 47
2. 論文標題 Risk Factors of Cetuximab-Induced Hypomagnesemia and the Effect of Magnesium Prophylaxis in Patients with Head and Neck Cancer: A Retrospective Study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 732 ~ 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b23-00714	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Zhang M, Tajima S, Suetsugu K, Hirota T, Tsuchiya Y, Yamauchi T, Yoshimoto G, Miyamoto T, Egashira N, Akashi K, Ieiri I.	4. 巻 44
2. 論文標題 Development and Validation of an LC-MS/MS Method to Quantify Gilteritinib and Its Clinical Application in Patients With FLT3 Mutation-Positive Acute Myelogenous Leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 592-596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000971	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Matsukane R, Suetsugu K, Hirota T, Ieiri I.	4. 巻 61
2. 論文標題 Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fostamatinib and Its Active Moiety R406	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 955-972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40262-022-01135-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Belabbas Tassadit, Yamada Takaaki, Tsuchiya Yuichi, Suetsugu Kimitaka, Egashira Nobuaki, Ieiri Ichiro	4. 巻 69
2. 論文標題 Development and Full Validation of a Bioanalytical Method for Quantifying Letermovir in Human Plasma Using Ultra-Performance Liquid Chromatography Coupled with Mass Spectrometry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 646 ~ 651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00142	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Suetsugu Kimitaka, Muraki Shota, Fukumoto Junshiro, Matsukane Ryosuke, Mori Yasuo, Hirota Takeshi, Miyamoto Toshihiro, Egashira Nobuaki, Akashi Koichi, Ieiri Ichiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Effects of Letermovir and/or Methylprednisolone Coadministration on Voriconazole Pharmacokinetics in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Population Pharmacokinetic Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drugs in R&D	6. 最初と最後の頁 419 ~ 429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40268-021-00365-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsukane Ryosuke, Watanabe Hiroyuki, Hata Kojiro, Suetsugu Kimitaka, Tsuji Toshikazu, Egashira Nobuaki, Nakanishi Yoichi, Okamoto Isamu, Ieiri Ichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Prognostic significance of pre-treatment ALBI grade in advanced non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94336-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hata Kojiro, Suetsugu Kimitaka, Egashira Nobuaki, Makihara Yoko, Itoh Shinji, Yoshizumi Tomoharu, Tanaka Masatake, Kohjima Motoyuki, Watanabe Hiroyuki, Masuda Satohiro, Ieiri Ichiro	4. 巻 86
2. 論文標題 Association of lenvatinib plasma concentration with clinical efficacy and adverse events in patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 803 ~ 813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-020-04178-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山田孝明, TASSADIT Belabbas, 末次王卓, 廣田 豪, 森 康雄, 加藤光次, 赤司浩一, 江頭伸昭, 家入一郎
2. 発表標題 造血器腫瘍患者におけるポサコナゾール血中濃度に及ぼす影響因子の検討
3. 学会等名 第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田孝明, TASSADIT Belabbas, 末次王卓, 廣田 豪, 森 康雄, 加藤光次, 赤司浩一, 江頭伸昭, 家入一郎
2. 発表標題 造血器腫瘍患者におけるポサコナゾール血中濃度測定とその有用性評価
3. 学会等名 第46回日本造血・免疫細胞療法学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 末次 王卓
2. 発表標題 造血幹細胞移植後の免疫抑制療法の進歩
3. 学会等名 第37回 日本TDM学会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 末次王卓, 森 康雄, 山本奈々絵, 重松智博, 宮本敏浩, 江頭伸昭, 赤司浩一, 増田智先, 家入一郎
2. 発表標題 造血幹細胞移植後のタクロリムス投与経路変更時における薬物代謝酵素の遺伝子多型に関する有用性評価
3. 学会等名 第41回 日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------