

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：奨励研究

研究期間：2023～2023

課題番号：23H05299

研究課題名 薬物動態・薬理遺伝学に基づくバルガンシクロピルの個別化投与設計法の確立

研究代表者

片田 佳希 (Katada, Yoshiki)

京都大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 450,000円

研究成果の概要：京都大学病院にて肺移植を受けた患者を対象にバルガンシクロピル(VGCV)の母集団薬物動態解析を実施してきた。その結果、腎機能と再移植がVGCVの体内動態に影響を与える因子となることを見出したが、これら考慮して投与を行った場合でも依然として骨髄抑制が原因でVGCVの投与が中断となる症例が存在することが明らかになった。VGCVの活性本体であるGCV三リン酸は脱リン酸化酵素であるNudix hydrolase 15(NUDT15)によって代謝されるが、GCV三リン酸の蓄積は好中球減少症と強く相関することが報告されている。本研究では、NUDT15遺伝子多型がVGCVの投与継続に及ぼす影響を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サイトメガロウイルス(CMV)は肺移植後の感染症の中でも重要な病原体の一つであり、肺移植後のCMV感染症は慢性移植肺機能不全や侵襲性真菌感染症のリスク因子となる。VGCVは肺移植後のCMV感染予防に用いることができる唯一の薬剤であるが、骨髄抑制が問題である。重篤な白血球減少が発現した場合には、禁忌に該当するためVGCVを中止せざるを得ず、中止後にCMV感染を発症する症例が報告されている。本研究によって、薬物動態・薬理遺伝学に基づく精度の高いVGCVの個別化投与設計を実現することで、肺移植後のCMV感染防止に大きく貢献すると考えられる。

研究分野：臓器移植後感染症

キーワード：ガンシクロピル バルガンシクロピル サイトメガロウイルス 肺移植 薬理遺伝学 個別化投与設計

1. 研究の目的

サイトメガロウイルスは肺移植後の感染症の中でも重要な病原体の一つであり、肺移植後のサイトメガロウイルス感染症は慢性移植肺機能不全や侵襲性真菌感染症のリスク因子となる。固形臓器移植の中でも肺移植後は生涯にわたって強い免疫抑制が必要であるため、サイトメガロウイルス感染症のリスクが高く、発症率は 50-91% (D+/R-)、35-59% (R+)、死亡率は 2-12% と報告されている。そのため予防的に抗サイトメガロウイルス薬の投与が必要とされる。バルガンシクロビルによる予防投与は有効性を認めるものの、長期投与に伴う骨髄抑制などの副作用が問題となることが知られている。

これまで肺移植後におけるサイトメガロウイルス感染症の実態と抗サイトメガロウイルス薬であるガンシクロビルの至適血中濃度を明らかにするため、京都大学医学部附属病院（京大病院）にて肺移植を受けた患者を対象にガンシクロビルのプロドラッグであるバルガンシクロビルの母集団薬物動態解析を実施してきた。その結果、重篤な白血球減少を予測するガンシクロビル血中トラフ濃度は 872.0 ng/mL 以上であることが示唆された。また、バルガンシクロビルの体内動態に影響を与える因子として、クレアチニンクリアランス（腎機能）および再肺移植が同定されたが、これら考慮して投与を行った場合でも依然として骨髄抑制が原因で VGCV の投与が中断となる症例が存在することが判明した。

一方、バルガンシクロビルの活性本体であるガンシクロビル三リン酸の蓄積は、ガンシクロビルの用量規制毒性である好中球減少症と強く相関することが報告されており、近年、脱リン酸化酵素である Nudix hydrolase 15 (NUDT15) によって GCV のリン酸化体が代謝されることが報告された。

本研究では、NUDT15 遺伝子多型がバルガンシクロビルの投与継続に及ぼす影響を検討した。

2. 研究成果

2020 年 1 月から 2023 年 10 月までに京大病院呼吸器外科において、肺移植後のサイトメガロウイルス感染症予防目的にバルガンシクロビル投与患者 27 例を対象に、ダイレクトシークエンス法による変異解析を実施した。NUDT15 遺伝子多型の有無により患者を 2 群に分け、バルガンシクロビル投与後の好中球数 1500 cells/ μ L 未満あるいは骨髄抑制によるバルガンシクロビル減量・中止をイベントありと定義して、2 群間の累積イベント発生率を比較した (Kaplan-Meier 法、Log-rank 検定)。本研究は京大病院医の倫理委員会の承認を得て行った。

解析対象のうち 8 名 (29.6%) に、NUDT15 活性低下型多型である *2 (Val18_Val19insGlyVal および Arg139Cys)、*3 (Arg139Cys)、*5 (Val18Ile) を認めた (*1/*2: 1 例、*1/*3: 4 例、*1/*5: 1 例、*3/*3: 1 例、*3/*5: 1 例)。遺伝子多型の有無に基づいた観察期間の中央値は、それぞれ 148 日および 96.5 日であり、内服 1 ヶ月以内の好中球数の最低値は 2 群間で差はなかった ($p = 0.059$)。服用 3 ヶ月の累積イベント発生率は、NUDT15 遺伝子多型有り群において高頻度であった (50% vs 13.0%, $p = 0.015$)。NUDT15 はガンシクロビル三リン酸の消失経路において主要な代謝酵素の一つとして機能し、活性低下による代謝遅延は骨髄組織へのガンシクロビル三リン酸の蓄積により早期に骨髄抑制を引き起こす可能性が考えられた。

本結果より、活性低下型の NUDT15 遺伝子多型は、バルガンシクロビル予防投与の継続率を低下させるリスク因子となる可能性が示唆された。本研究は、肺移植後サイトメガロウイルス予防投与におけるバルガンシクロビルの治療継続性の向上を目指した新たな取り組みであり、今後も症例数を増やして、バルガンシクロビル投与方法の適正化について引き続き検討を行う予定である。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Katada Y, Nakagawa S, Nagao M, Umemura K, Itohara K, Nishikawa A, Hashi S, Katsube Y, Hira D, Ohsumi A, Nakajima D, Date H, and Terada T.	4. 巻 25
2. 論文標題 Trough ganciclovir concentration as predictor of leukopenia in lung transplant recipients receiving valganciclovir prophylaxis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Transplant Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 e14141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/tid.14141	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 -

1. 著者名 Umemura K, Katada Y, Nakagawa S, Hira D, Yutaka Y, Tanaka S, Ohsumi A, Nakajima D, Date H, Nagao M, Terada T	4. 巻 30
2. 論文標題 Comparison of the safety and cost-effectiveness of nebulized liposomal amphotericin B and amphotericin B deoxycholate for antifungal prophylaxis after lung transplantation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 741-745
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2024.02.010	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 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 片田佳希、梅村圭祐、西川有沙美、糸原光太郎、長尾美紀
2. 発表標題 肺移植レシピエントにおけるバルガンシクロビルによる重篤な白血球減少の予測因子に関する薬物動態学的探索
3. 学会等名 第71回日本化学療法学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梅村圭祐、片田佳希、長尾美紀
2. 発表標題 肺移植後のアムホテリシンB吸入におけるデオキシコール酸製剤とリポソーム製剤の安全性の比較
3. 学会等名 第71回日本化学療法学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島 千晶、片田佳希、尾崎淳子、岡村みや子、志田あゆみ、西郷雅美子、松田裕也、森田洋亮、深津祥央、寺田智祐
2. 発表標題 疑義照会内容を診療録で他職種と共有することの有有用性評価
3. 学会等名 第25回日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋 連、糸原 光太郎、中川 俊作、片田 佳希、杉本 充弘、梅村 圭祐、松村 勝之、今吉 菜月、勝部 友理恵、平 大樹、今井 哲司、米澤 淳、中川 貴之、田中 里奈、大角 明宏、中島 大輔、長尾 美紀、伊達 洋至、寺田 智祐
2. 発表標題 肺移植患者におけるイトラコナゾール併用に着目したタクロリムスの母集団薬物動態解析
3. 学会等名 第39回日本TDM学会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 片田佳希、米澤 淳、梅村圭祐、杉本充弘、津澤歩実、西川有沙美、佐藤裕紀、吉田優子、北田徳昭、中川俊作、北 悠希、小林 恭、中島大輔、伊達洋至、寺田智祐
2. 発表標題 ニルマトレルビル/リトナビル投与によってタクロリムスの血中濃度が著明に上昇した固形臓器移植患者の2症例
3. 学会等名 第39回日本TDM学会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 粟飯原りりか、梅村圭祐、片田佳希、中川俊作、小林 恭、波多野悦朗、伊達洋至、長尾美紀、寺田智祐
2. 発表標題 Tixagevimab/Cilgavimabが投与された固形臓器移植患者におけるSARS-CoV-2感染の調査
3. 学会等名 第59回日本移植学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平井真智子、片田佳希、杉本充弘、梅村圭祐、北田徳昭、北 悠希、小林 恭、中島大輔、伊達洋至、寺田智祐
2. 発表標題 ニルマトレルビル/リトナピルの併用によりタクロリムスの血中濃度が著明に上昇した腎移植・肺移植レシピエントの2症例
3. 学会等名 第59回日本移植学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉本充弘、片田佳希、平大樹、寺田智祐
2. 発表標題 「個別化医療」の実現に向けた取り組み~薬理遺伝学 (PGx) 検査はじめました~
3. 学会等名 第25回宝ヶ池セミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長縄華子、梅村圭祐、片田佳希、中島大輔、伊達洋至、寺田智祐
2. 発表標題 アプレピタントからホスネツピタントへ変更したことでワルファリンとの相互作用を回避し安全に化学療法を施行できた一例
3. 学会等名 第33回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 片田佳希
2. 発表標題 肺移植における感染症対策のエビデンス創出
3. 学会等名 第33回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takahashi R, Itohara K, Nakagawa S, Katada Y, Sugimoto M, Umemura K, Matsumura K, Shigetsura Y, Imayoshi N, Katsube Y, Hira D, Tsuda M, Imai S, Yonezawa A, Nakagawa T, Tanaka S, Ohsumi A, Nakajima D, Nagao M, Date H, Terada T
2. 発表標題 Population pharmacokinetic analysis and dosing optimization of tacrolimus in lung transplant recipients with itraconazole
3. 学会等名 第33回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木田万里、梅村圭祐、片田佳希
2. 発表標題 クロファジミン併用によりタクロリムスの血中濃度変動が疑われた肺移植後NTM症の一例
3. 学会等名 第71回日本化学療法学会西日本支部総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 片田佳希、梅村圭祐、長尾美紀
2. 発表標題 血中濃度モニタリングに基づいた投与量調整によりバルガンシクロピルの予防投与を完遂することができた肺移植レシピエントの1例
3. 学会等名 第71回日本化学療法学会西日本支部総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 勝部友理恵、片田佳希、梅村圭祐、卜部裕月、平大樹、津田真弘、中川俊作、大角明宏、中島大輔、長尾美紀、伊達洋至、寺田智祐
2. 発表標題 肺移植後におけるバルガンシクロピル経口投与時の血中ガンシクロピルトラフ値と予防効果の後方視的調査
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 庄野七海子、中村友紀、片田佳希、北田徳昭、勝部友理恵、平大樹、津田真弘、中川俊作、二階堂光洋、寺田智祐
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬の投与歴のある患者においてテイコプラニンによる重症薬疹および血小板減少を認めた一例
3. 学会等名 第45回日本病院薬剤師会近畿学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西郷雅美子、佐藤裕紀、片田佳希、杉本充弘、木全柁典、中川俊作、高谷悠大、土戸康弘、大鶴 繁、寺田智祐
2. 発表標題 注射用抗菌薬から経口抗菌薬への早期切り替えプロトコルの有用性評価
3. 学会等名 第45回日本病院薬剤師会近畿学術大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 石松花蓮、眞貝 萌、北田徳昭、重面雄紀、片田佳希、池見泰明、中川俊作、岸徳子、寺田智祐
2. 発表標題 非小細胞肺癌のweekly-パクリタキセル/カルボプラチン同時併用放射線療法で発現したせん妄に対しデキサメタゾン漸減で改善した一例
3. 学会等名 第45回日本病院薬剤師会近畿学術大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 藤井日加里、早田千容、北田徳昭、片田佳希、池見泰明、今吉菜月、津田真弘、中川俊作、川島雅央、寺田智祐
2. 発表標題 イトラコナゾール影響下でパクリタキセル投与後に遷延する重篤な好中球減少を来した乳癌の一例
3. 学会等名 第45回日本病院薬剤師会近畿学術大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 卜部裕月, 勝部友理恵, 梅村圭祐, 小野未央里, 片田佳希, 平大樹, 津田真弘, 中川俊作, 大角明宏, 中島大輔, 長尾美紀, 伊達洋至, 寺田智祐
2. 発表標題 肺移植患者のバルガンシクロピル予防投与の継続率に対するNUDT15遺伝子多型解析の有用性評価
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------