

令和 6 年 9 月 6 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06711

研究課題名(和文) ファーマコメトリクスを用いた免疫抑制剤の個別化投与設計法の構築

研究課題名(英文) The construction of design for personalized dosing for immunosuppressants using pharmacometrics

研究代表者

糸原 光太郎 (Itoharu, Kotaro)

神戸大学・医学部附属病院・特命助教

研究者番号：00870445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：通常診療で得られる血中濃度データを利用し、免疫抑制剤を対象とした母集団薬物動態モデルを構築した。肝移植患者におけるエベロリムスの解析では、エベロリムスのクリアランスに影響を与える因子を抽出し、適切な初期投与量を明らかとした。また、作成したモデルは2歳以上の小児についても適用可能であることを示した。肺移植患者におけるタクロリムスの解析では、投与初期のばらつきの要因の一部を明らかとし、また、イトラコナゾールの血中濃度を考慮することによってイトラコナゾール併用時のタクロリムスの薬物動態変動をより適切に予測できることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臓器移植後は拒絶反応の抑制のために免疫抑制剤が使用される。免疫抑制剤は薬物血中濃度のばらつきが大きく、安全で有効な治療を行うには適切な投与設計法を構築することが重要である。本研究は、肝移植患者におけるエベロリムスや肺移植患者におけるタクロリムスの薬物動態を予測する新規のモデルを構築したものである。これらのモデルにより、免疫抑制剤の薬物動態に影響する因子を明らかとし、個別化投与設計に活かすことができることを示したことに、本研究の学術的・社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Population pharmacokinetic models of immunosuppressant drugs were developed using routinely obtained blood concentration data. In the analysis of everolimus for liver transplant patients, covariates affecting clearance of everolimus were extracted and the appropriate initial dose was determined. The model was also shown to be applicable to children over 2 years of age. The analysis of tacrolimus in lung transplant patients revealed some of the factors that contribute to the initial variability of tacrolimus dosing. In addition, it was showed that the pharmacokinetics of tacrolimus in combination with itraconazole can be better predicted by taking into account the blood concentration of itraconazole.

研究分野：薬物動態学

キーワード：母集団解析 タクロリムス エベロリムス 臓器移植

## 1. 研究開始当初の背景

薬物治療管理(TDM)が必要な薬剤は有効濃度域が狭く、患者間の薬物動態のばらつきが大きい  
ため、血中濃度に依存する治療効果および副作用の発現頻度が患者ごとに大きく異なるリスク  
が高い。そこで、患者背景に応じた患者個別の適切な投与量設計すなわち ' Precision Dosing '  
を行うことが血中濃度のばらつきを低減し、最大の治療効果をもたらすために重要であると考  
えられている。現在、臨床現場で行われる個別化投与設計は母集団解析の結果に基づくものがほ  
とんどである。この手法は患者集団の薬物動態の推定に非常に有用であるが、全ての領域におい  
て母集団解析結果は未だ得られているわけではない。また、母集団解析には多くのデータが必要  
であり、作成したモデルについては母集団内に含まれない集団に対する薬物動態予測へと外挿  
すべきでないなどの問題点がある。したがって、実臨床においても症例の少ない、いわゆるスペ  
シャルポピュレーション(新生児、臓器機能不全患者など)に対するモデル作成は難しく、適切  
な投与法に関する情報は乏しい。この問題点に対して、近年、生理学的薬物動態(PBPK)モデルを  
用いた動態予測および投与量設計に注目が集まっている。PBPKモデルは *in vivo*、*in vitro* の  
データを利用しモデル作成を行うため、臨床データがない場合でも血中濃度予測が行えるとい  
う利点がある。しかし、PBPKモデルに基づく投与量設計は薬剤の開発段階で行われるケースが  
ほとんどであり、実臨床での応用利用には至っていない現状がある。これらの背景により、「フ  
ァーマコメトリクスを用いてあらゆる集団を対象とした投与量設計法の構築をすることができ  
るか。構築したモデルに基づく適切な薬物血中濃度管理を行うことで薬物の治療効果の上昇お  
よび副作用の低減に寄与できるか」という問いを立てた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、移植領域において使用される免疫抑制剤を対象として、その薬物動態をよび  
その動体に影響を与える因子をファーマコメトリクスの手法を用いて解析を行い、各薬剤の個  
別化投与設計法を構築することである。本研究では、これまでに文献報告がほとんどなされてい  
ない、肝移植領域におけるエベロリムス、肺移植領域におけるタクロリムスについて、ファーマ  
コメトリクスを活用した薬物動態解析を行い、適切な初期投与量設計法を構築することを目指  
す。

## 3. 研究の方法

### (1) 肝移植患者におけるエベロリムスの母集団薬物動態解析

日常診療で測定されているエベロリムスの TDM データおよび血液検査データを収集する。収集  
したデータのうち、成人のデータを抽出し、成人肝移植患者におけるエベロリムスの母集団薬物  
動態モデルを構築する。構築した最終モデルに基づき、血中濃度を有効域に収めるために必要な  
初期投与量を算出する。また、作成したモデルについて小児患者へと外挿を行い、同一のモデル  
で小児患者の血中濃度を予測することが可能かどうかの検討を行う。

### (2) 肺移植患者におけるタクロリムスの母集団薬物動態解析

日常診療で測定されている肺移植患者のタクロリムスの TDM データおよび血液検査データを収  
集し、母集団薬物動態モデルを構築する。構築したモデルに基づき、血中濃度を有効域に収める  
ために必要な初期投与量を算出する。また、肺移植後には真菌感染予防のためにタクロリムスの

代謝を強力に阻害するイトラコナゾールが併用されることが多く、併用時のタクロリムスの薬物動態の変動について、イトラコナゾールの薬物動態を加味した影響の評価を行い、併用開始時のタクロリムスの適切な減量方法の構築を行う。

#### 4. 研究成果

##### (1) 肝移植患者におけるエベロリムスの母集団薬物動態解析

肝移植レシピエントは移植後、カルシニューリン阻害剤を長期間服用するため、高い血中濃度が持続することに伴う副作用として腎障害を発現しやすい。一方、肝移植1か月目以降にタクロリムスの曝露量を減少させつつエベロリムスを導入することで、免疫抑制効果を維持しながら、腎機能の悪化を軽減できることが報告されている。エベロリムスはその大きな個体内・個体間変動と狭い治療域から TDM が必要な薬剤であるが、これまでに肝移植患者を対象とした薬物動態解析の報告はほとんどなく、特に小児症例における報告は乏しい。今回、肝移植患者におけるエベロリムスの薬物動態解析を母集団薬物動態解析の手法を用いて行った。

まず、成人を対象としたモデル構築の結果エベロリムスのクリアランスに影響を与える因子として、eGFR、性別、フルコナゾールの併用に加え、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日投与量が抽出された。また、構築したモデルに基づき推奨初期投与量を算出したところ、添付文書に記載される用量の半量である0.5 mg 1日2回の投与でおおむね有効血中濃度域に収まることを明らかとした(図1)。また、推定されたエベロリムスのクリアランスと、エベロリムス導入直前のタクロリムスの投与量/トラフ血中濃度(D/C)比の間には中等度の相関が見られ、事前情報としてタクロリムスのD/C比を考慮に入れることで、エベロリムスの初期投与設計に役立つ可能性が示された。また、作成した構築したモデルを用いて、小児患者の血中濃度を推定可能か検証したところ、体格を考慮することにより2歳以上の小児の血中濃度を同程度に予測適用可能であることを示した。一方で、2歳未満の患者では予測誤差が大きく、その機序についてはさらなる検討が必要であると考えられる。

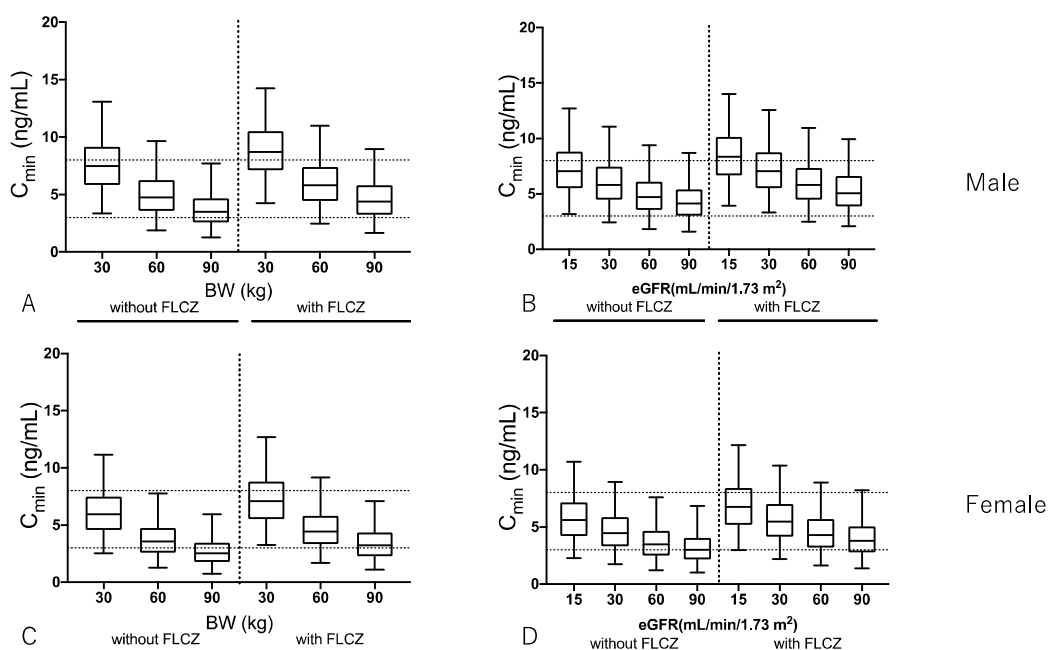


図1 0.5 mg 1日2回で投与した際の予測トラフ血中濃度

## (2) 肺移植患者におけるタクロリムスの母集団薬物動態解析

肺移植は拒絶反応のリスクが高く他の臓器移植よりもタクロリムスの血中濃度を高く保つ必要があり、副作用回避のためにより厳密な投与設計が求められる。しかしながら、肺移植患者を対象としたタクロリムスの母集団解析の報告は少ない。また、肺移植後の真菌感染症予防として併用されるイトラコナゾールはタクロリムスの代謝酵素である CYP3A4 を強く阻害し、併用開始時にタクロリムスの血中濃度のコントロール不良に陥る症例が散見される。肺移植後のタクロリムスの血中濃度が至適範囲内にある時間が短いと急性拒絶反応のリスクが上昇することが報告されており、タクロリムスの投与開始時およびイトラコナゾール併用開始時の血中濃度のばらつきを低減することは拒絶反応のリスク減少のために重要であると考えられる。今回、肺移植患者におけるタクロリムスの母集団解析を行い、イトラコナゾール併用時の薬物相互作用についてモデルに基づく検討を行った。

まず、イトラコナゾール併用前のタクロリムスの血中濃度を用いて、母集団解析を行なった結果、薬物動態に影響を与える因子として術後日数、血清アルブミン値および投与経路が抽出された。構築したモデルを用いて、投与開始 48 時間後に移植後早期の目標トラフ血中濃度である 10-15 ng/mL をための推奨投与量は、経管投与で 2.0 mg を 1 日 2 回、経口投与で 1.5 mg を 1 日 2 日と算出された。

また、イトラコナゾール併用時の血中濃度を加えて、併用時の相互作用について検証したところ、併用の有無のみをカテゴリー変数として加えたモデルと比べて、イトラコナゾールの血中濃度を考慮したモデルの方がより併用時のタクロリムスの血中濃度変動を適切に評価できることが示された。また、併用開始時にタクロリムスの投与量を 60%程度減量することでイトラコナゾール開始翌日のタクロリムスの血中濃度を有効域に保てる確率が最も高いことを明らかとした。

## (3) ニルマトレルビル/リトナビル併用時のタクロリムスの血中濃度変動の解析

ニルマトレルビル/リトナビルは COVID-19 の治療薬であるが、多くの薬剤と相互作用を起こすため、併用薬に注意が必要な薬剤である。この研究期間中に、ニルマトレルビル/リトナビルとタクロリムスを併用し、タクロリムスの血中濃度が異常高値を示した症例を経験したため、過去に報告されているタクロリムスの母集団薬物動態モデルを利用し、ニルマトレルビル/リトナビル併用時のタクロリムスの薬物動態パラメータの変動についての検討を行なった。実測の血中濃度の消失を最も再現できるパラメータ変動を予測したところ、ニルマトレルビル/リトナビルの併用によりタクロリムスのクリアランスは約 35%に減少、相対バイオアベイラビリティが 18.7 倍上昇すると算出され、この阻害効果は併用中止後も 1 週間程度持続することが示唆された。

研究期間全体を通し、ファーマコメトリクスを利用した解析により、これまで報告の少なかった免疫抑制剤の薬物動態および相互作用について明らかとした。これらは、臓器移植患者における個別化投与設計に向けた有用な情報となると考える。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Tomida Takeshi, Itohara Kotaro, Yamamoto Kazuhiro, Kimura Takeshi, Fujita Kohei, Uda Atsushi, Kitahiro Yumi, Yokoyama Naoki, Hyodo Yoji, Omura Tomohiro, Yano Ikuko	4. 巻 53
2. 論文標題 A model-based pharmacokinetic assessment of drug-drug interaction between tacrolimus and nirmatrelvir/ritonavir in a kidney transplant patient with COVID-19	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 100529 ~ 100529
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.dmpk.2023.100529	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 -
1. 著者名 Sakaue Tomoyuki, Yamamoto Kazuhiro, Itohara Kotaro, Kitahiro Yumi, Endo Takahito, Yokoyama Naoki, Ishimura Takeshi, Omura Tomohiro, Yano Ikuko	4. 巻 56
2. 論文標題 Population pharmacokinetics of everolimus in renal transplant recipients receiving long-term multiple immunosuppressive therapy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 101009 ~ 101009
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.dmpk.2024.101009	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 -
1. 著者名 Kotaro Itohara, Ikuko Yano, Shunsaku Nakagawa, Mitsuhiro Sugimoto, Machiko Hirai, Atsushi Yonezawa, Satoshi Imai, Takayuki Nakagawa, Daiki Hira, Takashi Ito, Koichiro Hata, Etsuro Hatano, Tomohiro Terada, Kazuo Matsubara	4. 巻 15
2. 論文標題 Population pharmacokinetics of everolimus in adult liver transplant patients: Comparison to tacrolimus disposition and extrapolation to pediatrics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Science	6. 最初と最後の頁 2652-2662
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cts.13389	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 Yoshiki Katada, Shunsaku Nakagawa, Kotaro Itohara, Takuya Suzuki, Ryota Kato, Hiroki Endo, Mitsuhiro Sugimoto, Atsushi Yonezawa, Takayuki Nakagawa, Akihiro Ohsumi, Daisuke Nakajima, Hiroshi Date, Tomohiro Terada	4. 巻 8
2. 論文標題 Association between time in therapeutic range of tacrolimus blood concentration and acute rejection within the first three months after lung transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40780-022-00256-9	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Itohara K, Tomida T, Yamamoto K, Kimura T, Fujita K, Uda A, Kitahiro Y, Yokoyama N, Hyodo Y, Omura T, Yano I
2. 発表標題 A model-based pharmacokinetic analysis of drug-drug interaction between nirmatrelvir/ritonavir and tacrolimus
3. 学会等名 The 21st International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (IATDMCT 2023) (国際学会)
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, 勝部友里恵, 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・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富田猛, 木村丈司, 山本和宏, 宇田篤史, 藤田浩平, 荻原孝史, 糸原光太郎, 北廣優実, 大村友博, 矢野育子
2. 発表標題 ニルマトレルビル/リトナビル併用時にタクロリムス濃度の異常高値を認めた腎移植症例
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 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 糸原光太郎
2. 発表標題 生理学的薬物動態モデルを活用したタクロリムスの薬物動態予測
3. 学会等名 第44回日本臨床薬理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 糸原光太郎、矢野育子、中川俊作、杉本充弘、平井真智子、米澤淳、平大樹、伊藤孝司、秦浩一郎、波多野悦朗、寺田智祐、松原和夫
2. 発表標題 成人肝移植患者におけるエベロリムスの母集団薬物動態解析と小児肝移植患者への外挿
3. 学会等名 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口紗緒里、中川俊作、糸原光太郎、杉本充弘、梶原望渡、田上裕美、米澤 淳、今井哲司、中川貴之、松原和夫、穴澤貴行、秦 浩一郎、田浦康二郎、寺田智祐
2. 発表標題 生理学的薬物速度論モデルを用いたタクロリムスとエベロリムスの体内動態変動因子に関する検討
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021 / 第29回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2021年～2022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
---------	---------