

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号： 11401
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2023 ~ 2023
課題番号： 23H05300
研究課題名 レテルモビルとタクロリムスの薬物相互作用における遺伝子多型の影響

研究代表者

鐙屋 舞子 (Abumiya, Maiko)

秋田大学・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） 460,000 円

研究成果の概要：同種造血幹細胞移植で併用され得る免疫抑制剤タクロリムス(TAC)とサイトメガロウイルス感染症予防薬レテルモビルとの相互作用について、CYP3A5*3(A6986G)に基づくTACクリアランスへの影響を検討した。その結果、併用開始後7~14日目において変異アレル(*1/*3および*3/*3)群では野生型(*1/*1)群に比べ有意にTACが低用量となっており、21日目までその傾向は持続した。最適なTAC投与設計への応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同種造血幹細胞移植の成功には、サイトメガロウイルス感染症再活性化の抑制も移植片対宿主病管理も、いずれも重要となる。本研究では、実際の移植患者を対象に、タクロリムス(TAC)とレテルモビル(LMV)の相互作用への遺伝子多型の影響を検討した。CYP3A5*3(A6986G)の遺伝子多型によりLMV併用時のTACのクリアランスが影響を受ける可能性を示した本研究成果は、TACの投与設計の適正化に直結し、移植成績の向上に繋がるものと期待される。

研究分野：薬物動態学

キーワード：レテルモビル タクロリムス 遺伝子多型

1. 研究の目的

サイトメガロウイルス感染症は同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)における重大な合併症の一つであるが、その予防薬として使用されるレテルモビル(LMV)は、中等度の CYP3A 阻害作用を有することから、allo-HSCT にて投与される免疫抑制剤のタクロリムス(TAC)との相互作用が想定される。本研究では最適な TAC 投与設計に向け、LMV による TAC クリアランスへの影響を検討した。

2. 研究成果

【方法】

当院で 2021 年 8 月から 2023 年 7 月の間に同種造血幹細胞移植を受け、タクロリムス(TAC)静注と経口レテルモビル(LMV)を併用した 21 例中、アゾール系抗真菌薬を併用した 8 例を除く 13 例を対象に、移植後 1 ヶ月間の TAC の投与状況を調査した。対象症例の CYP3A5*3(A6986G)を解析し、TAC 投与量との関連を検討した。

【結果】

対象 13 例中、CYP3A5(A6986G) *1/*1 は 2 例、変異アレルを有する*1/*3 および*3/*3 は 11 例であった。

LMV を服用開始後の TAC の投与量の中央値の推移は、野生型(*1/*1)群および変異アレル(*1/*3, *3/*3)群においてそれぞれ、3 日目では 0.0179mg/kg および 0.0143mg/kg と差を認めなかったのに対し、7 日目では 0.0211mg/kg および 0.0120mg/kg、14 日目では 0.0234mg/kg および 0.0151mg/kg と、変異アレル群において有意に投与量が低下していた。21 日目では 0.0249mg/kg および 0.0132mg/kg と、変異アレル群で低用量となる傾向が持続していた。28 日目になると TAC を経口投与に切り替える症例が増加したため、解析対象から除外した。

	CYP3A5多型	タクロリムス1日量(mg/kg)		P
		*1/*1 (n=2)	*1/*3 & *3/*3 (n=11)	
タクロリムスと レテルモビルの 併用開始後	3日目	0.0179	0.0143	0.513
	7日目	0.0211	0.0120	0.026*
	14日目	0.0234	0.0151	0.036*
	21日目	0.0249	0.0132	0.061
	28日目	-	-	-

以上より、LMV 併用時の TAC のクリアランスは、CYP3A5(A6986G)の遺伝子多型に影響を受ける可能性が考えられる。

今回は非常に少数例での検討となったことから、今後は解析対象となる症例数を増やし、LMV 併用時の TAC の投与設計の最適化に向け更なる検討を進める。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
高橋 直人	(Takahashi Naoto)