

# 臓器移植における免疫抑制薬の 適正使用を目指したファーマコメトリクス研究

神戸大学医学部附属病院薬剤部

糸原光太郎

Kotaro Itohara

## 1. 緒言

免疫抑制薬は臓器移植成績に直結する拒絶反応の抑制のために重要なキードラッグである。現在臓器移植時に使用されているタクロリムスやエベロリムスはその薬物動態の個体間・個体内変動が大きく、適切な血中濃度を維持するには、薬物血中濃度モニタリング（TDM）に基づく投与量の調節が必須となる。したがって、これら免疫抑制薬の精密な投与量設計と最適治療につなげるためには薬物動態を精確に把握することが重要になる。近年、数理モデルとコンピュータサイエンスを用いて個別化投与設計に活用する手法としてファーマコメトリクスが発展している。この手法は大きくトップダウンアプローチとボトムアップアプローチの2つに分類される。トップダウンアプローチとしては、目的とする患者集団の血中濃度データを非線形混合効果モデルによって解析する母集団薬物動態（Population pharmacokinetics; PPK）解析と得られた母集団パラメータを事前情報とするベイズ推定が従来から活用されている。PPK解析は、多数の患者から得られた血中濃度測定値を個人として区別しながら集団として解析するため個人ごとの測定点が少ない場合でも解析が可能である点、および統計的な手法を用いて薬物動態の変動因子を探索し、その影響の程度を評価できるという点とその利点として挙げられる。一方で注意すべき点として、解析結果が解析に用いるデータ

やモデル作成法に依存するという点が挙げられる。

トップダウンアプローチの対極となるボトムアップアプローチとして、生理学的薬物動態（Physiologically Based pharmacokinetic; PBPK）モデル解析がある。PBPKモデル解析は、各臓器をコンパートメントとして血流速度でつなぎ、仮想的な身体を表現したモデルであり、患者集団の臓器・組織の大きさや血漿タンパク濃度、薬物代謝酵素の発現量等の生体情報と、薬物固有の物理学的パラメータや、*in vitro*で測定された薬物代謝速度パラメータ等に基づいて生体内での薬物血中濃度の予測を行う。PBPKモデルの利点として、肝機能や腎機能などの生理学的変化や薬物間相互作用が薬物血中濃度に与える影響を実測値がない場合でもシミュレーションによって評価できる点が挙げられる。しかしながら、*in vitro*実験から得られたパラメータを用いてヒトでの予測を行った場合に臨床データとの対応が十分でなく、適切なスケールリングをしなければうまく予測できないケースが多いという課題もある。トップダウンアプローチおよびボトムアップアプローチはどちらも薬物動態予測に有効な方法論であるが、これら2つのアプローチを組み合わせ、いわゆるミドルアウトアプローチを用いることで、両解析法の欠点を補完しながら、より詳細なモデル化が可能である。<sup>1)</sup>

本研究では、肝移植並びに腎移植患者から得られたタクロリムスやエベロリムスのTDMデータ

を用いて、これら免疫抑制薬の適正使用を行うために PPK および PBPK モデル解析に基づく薬物動態変動因子の影響の定量的な評価を行った。

## 2. 生体肝移植時のタクロリムス薬物動態に与える肝再生とCYP3A5遺伝子多型の影響<sup>2)</sup>

生体肝移植では、レシピエントの体重を基準としてドナーから肝臓の約 30~60% が摘出され、レシピエントに移植される。肝臓は再生能力が高く、移植後数週~数か月ではほぼ適切な大きさに再生すると言われており、生体肝移植を実施した患者においてタクロリムスのクリアランス (CL) は肝臓の再生に伴って術後日数とともに増加すると報告されている。<sup>3,4)</sup> また、肝移植患者で特徴的な点として、肝臓と小腸の CYP3A5 遺伝子型は、それぞれドナーとレシピエントに由来し、遺伝子型が異なる場合があるという点が挙げられる。タクロリムスは肝臓および小腸の CYP3A4/5 で代謝を受ける薬物であるため、術後日数および移植されたドナー肝臓とレシピエント小腸における CYP3A5 遺伝子型はそれぞれ独立して生体肝移植患者におけるタクロリムス薬物動態に影響を与えると推察される。PPK 解析では経口クリアランスに対する肝臓と小腸の CYP3A5 遺伝子型の寄与を評価する際に構築するモデル式の影響を受けるため、過去

の報告においては、小児と成人で影響の受け方が違うなど、<sup>4,5)</sup> これらの影響について十分に定量的な評価が行われているとは言えない。以上の背景のもと、生体肝移植患者の適切な初期タクロリムス投与量を算出するために、PBPK モデルを用いたミドルアウトアプローチに基づき、生体肝移植患者における肝臓の再生および肝臓・小腸の CYP3A5 遺伝子型がタクロリムス薬物動態に与える影響を定量的に評価するとともに、CYP3A5 遺伝子型に応じた推奨投与量の推定を行った。

文献より収集した薬物パラメータおよび生体パラメータに基づき PBPK モデルを構築し、臨床データとの適合性を考慮し、肝臓の再生プロファイルの予測可能なモデルを構築した。最終モデルに基づき、タクロリムスの薬物動態に対する肝臓再生と肝臓および小腸の CYP3A5 遺伝子型の影響を定量的に評価した結果、肝機能は移植直後に回復する可能性が示唆され、肝再生による投与量調整は、生体肝移植後 7 日間のみ必要となることを明らかにした。また、CL は肝臓の CYP3A5 遺伝子型の影響を受け、バイオアベイラビリティは小腸の CYP3A5 遺伝子型の影響を受けることが示され、見かけのクリアランスに対する肝臓・小腸の CYP3A5 遺伝子型の影響は同程度であることを明らかとした (図 1)。また、タクロリムスの初期投与量は静注の場合肝

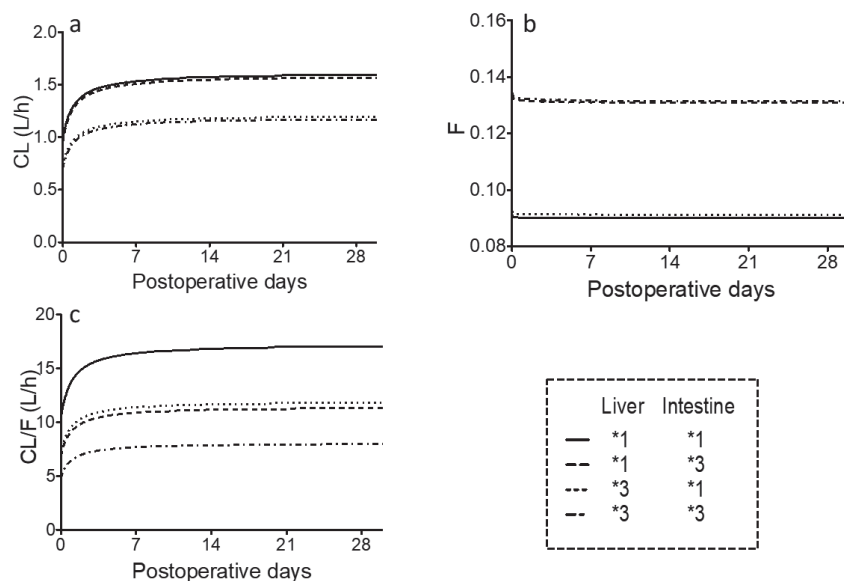


図 1 PBPK モデルに基づいてシミュレートした、生体肝移植後 28 日間における移植肝と小腸の CYP3A5 遺伝子型の組み合わせごとのタクロリムスのクリアランス (CL)、バイオアベイラビリティ (F)、および見かけのクリアランス (CL/F) の予測推定。\*1: CYP3A5 \*1/\*1 または CYP3A5 \*1/\*3, \*3: CYP3A5 \*3/\*3

臓が *CYP3A5\*1* アレルを有する場合は *CYP3A5\*3/\*3* の場合と比較して投与量は 1.34 倍必要であり、経口投与の場合は肝臓・小腸共に *CYP3A5\*3/\*3* の場合と比較して肝臓・小腸のどちらか一方が *CYP3A5\*1* アレルを有する場合は約 1.5 倍、どちらも *CYP3A5\*1* アレルを有する場合は約 2 倍の投与量が必要であることを明らかにした。

### 3. 腎移植患者におけるタクロリムスPBPKモデルの構築と肝移植患者への外挿<sup>6)</sup>

肝移植患者のタクロリムスの CL は腎移植患者の全身クリアランスよりも低いと報告されている。<sup>7)</sup> 実臨床においても肝移植患者では有効血中濃度を維持するために必要な投与量が少量でよいケースもしばしば認められる。しかしながら、どのような生理的な要因がこの違いを引き起こしているのかについて詳細に検討された報告はない。従来の PPK 解析では、特定の臓器移植患者集団を対象にした解析が行われているため、異なる種類の臓器を移植された患者間でタクロリムスの薬物動態を直接比較することは困難である。移植臓器の違いが薬物動態に影響を与える生理的な要因を評価することは薬物動態変動の予測につながり、より適切な投与設計につながる可能性がある。そこで、タクロリムス経口投与後の経時的採血データおよび文献で入手可能なデータを使用して、吸収相をより詳細に考慮した腎移植患者におけるタクロリムスの PBPK モデルを構築した。また、腎移植患者のデータを用いて構築した PBPK モデルを使用して、生体データをさまざまなレベルの肝機能障害集団に変更し、シミュレーションを行うことで、肝移植患者で報告された臨床データとの比較を行い、肝移植患者と腎移植患者間の薬物動態の比較および、モデルの外挿可能性について検討を行い、移植臓器の違いがタクロリムス薬物動態に与える影響を検討した。

まず、腎移植患者から得られたタクロリムスの経時的な TDM データを用いて、吸収過程を詳細に評価する PBPK モデルを構築し、文献値による検証を行った。作成した腎移植患者の PBPK モデルを基に、生体パラメータを健康成人から軽度肝障害患者に変更することで、肝移植患者の血中濃度を精度よく予測することに成功した。すなわち、

肝移植後 3 週目であっても肝移植患者の肝機能は腎移植患者と比較して軽度低下しているものの、その他の生理機能は腎移植患者と同等であることを明らかにした。

### 4. 肝移植患者におけるエベロリムスPPK解析とタクロリムス動態との比較<sup>8)</sup>

エベロリムスは、2018 年 2 月に日本において肝移植後の拒絶反応抑制への適応が追加され、肝移植後 4 週目以降に使用することが可能となった。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のため TDM が必要な薬剤であり、これまでに腎移植患者を対象としたエベロリムスの PPK 解析の報告はなされているが、肝移植患者を対象とした報告はない。また、日本人腎移植患者において、タクロリムスとエベロリムスの用量補正 AUC (AUC/D) は相関するとの報告がある。<sup>9)</sup> したがって、事前のタクロリムス TDM データがエベロリムスの用量設定に役立つ可能性が考えられるが、肝移植患者において各薬剤の PK パラメータ間の関連についての報告はこれまでになかった。さらに、エベロリムスは小児肝移植患者にも使用可能ではあるが、小児における薬物動態に関する報告はほとんどない。そこで、成人肝移植患者におけるエベロリムスの PPK 解析に基づき、エベロリムスの薬物動態に影響を与える因子の探索を行うとともに、モンテカルロシミュレーションを用いて適切な初期投与量に関する検討を行った。さらに、作成したモデルに基づき、バイズ推定により算出された患者個別のクリアランスとタクロリムスの投与量/血中濃度 (D/C) 比の関係を確認するとともに、成人で作成した PPK モデルの小児患者への外挿可能性を検討した。

まず、肝移植患者を対象とした PPK モデルを作成し、フルコナゾールの併用、腎機能および性別に加えて 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 日投与量がクリアランスの共変量となることを見出した。さらに、作成したモデルに基づくシミュレーションにより、エベロリムスの初期投与量は添付文書に記載される用量の半量で有効濃度域に達することを明らかとした。作成したモデルに基づき予測される小児患者にお

ける血中濃度と実測値を比較したところ、乳児を除く小児においてもモデルの適用が可能であることを明らかとした。また、エベロリムスのクリアランスと開始時点のタクロリムスの投与量/血中濃度比の相関を明らかとし、同一酵素で代謝されるタクロリムス血中濃度情報をエベロリムス初期投与設計に活用可能であることを明らかとした。

## 5. まとめ

臓器移植患者における免疫抑制薬タクロリムスおよびエベロリムスの TDM データを用いた PBPK および PPK モデル解析を行い、移植臓器の特徴に応じた薬物動態変動要因を明らかにし、個別化投与設計に関する有用な新知見を得た。本研究で免疫抑制薬に適用したファーマコメトリクス手法は、臨床データ収集に制限のあるスペシャルポピュレーションにおける薬物動態予測に有用な方法論であり、得られた成果は薬物療法の個別化・精密化に寄与するものである。

## 謝辞

この度、2023 年度 Postdoctoral Award という名誉ある賞を賜りましたこと大変光栄に存じます。本賞の選考委員の先生方に厚く御礼申し上げます。また、本研究の遂行において、多大なるご指導、ご鞭撻をいただきました矢野育子教授（神戸大学医学部附属病院薬剤部）、松原和夫教授（和歌山県立医科大学薬学部）、寺田智祐教授（京都大学医学部附属病院薬剤部）を始め、サポートいただいた多くの皆様にこの場を借りて深く御礼申し上げます。

## 引用文献

- 1) Sager JE, Yu J, Ragueneau-Majlessi I, Isoherranen N, Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation approaches: a systematic review of published models, applications, and model verification, *Drug Metab Dispos*, 2015, **43**, 1823-1837.
- 2) Itohara K, Yano I, Tsuzuki T, Uesugi M, Nakagawa S, Yonezawa A, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Matsubara K, A minimal physiologically-based pharmacokinetic model for tacrolimus in living-

donor liver transplantation: Perspectives related to liver regeneration and the *cytochrome P450 3A5 (CYP3A5)* genotype, *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019, **8**, 587-595.

- 3) Fukatsu S, Yano I, Igarashi T, Igarashi T, Hashida T, Takayanagi K, Saito H, Uemoto S, Kiuchi T, Tanaka K, Inui K, Tanaka K, Inui K, Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult recipients receiving living-donor liver transplantation, *Eur J Clin Pharmacol*, 2001, **57**, 479-484.
- 4) Fukudo M, Yano I, Masuda S, Goto M, Uesugi M, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Egawa H, Uemoto S, Inui K, Population pharmacokinetic and pharmacogenomic analysis of tacrolimus in pediatric living-donor liver transplant recipients, *Clin Pharmacol Ther*, 2006, **80**, 331-345.
- 5) Fukudo M, Yano I, Yoshimura A, Masuda S, Uesugi M, Hosohata K, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Uemoto S, Inui K, Impact of MDR1 and CYP3A5 on the oral clearance of tacrolimus and tacrolimus-related renal dysfunction in adult living-donor liver transplant patients, *Pharmacogenet Genomics*, 2008, **18**, 413-423.
- 6) Itohara K, Yano I, Nakagawa S, Yonezawa A, Omura T, Imai S, Nakagawa T, Sawada A, Kobayashi T, Tochio A, Sakai K, Taura K, Ogawa O, Matsubara K, Extrapolation of physiologically based pharmacokinetic model for tacrolimus from renal to liver transplant patients, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2022, **42**, 100423.
- 7) Nanga TM, Doan TTP, Marquet P, Musuamba FT, Toward a robust tool for pharmacokinetic-based personalization of treatment with tacrolimus in solid organ transplantation: a model-based meta-analysis approach, *Br J Pharmacol*, 2019, **85**, 2793-2823.
- 8) Itohara K, Yano I, Nakagawa S, Sugimoto M, Hirai M, Yonezawa A, Imai S, Nakagawa T, Hira D, Ito T, Hata K, Hatano E, Terada T, Matsubara K, Population pharmacokinetics of everolimus in adult liver transplant patients: Comparison to tacrolimus disposition and extrapolation to pediatrics, *Clin Transl Sci*, 2022, **15**, 2652-2662.
- 9) Kagaya H, Niioka T, Saito M, *et al.*, Prediction of tacrolimus exposure by CYP3A5 genotype and exposure of co-administered everolimus in Japanese renal transplant recipients, *Int J Mol Sci*, 2018, **19**, 882.