



Population pharmacokinetics of everolimus in renal transplant recipients receiving long-term multiple immunosuppressive therapy

阪上, 倫行

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8980号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100492489>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Population pharmacokinetics of everolimus in renal transplant recipients
receiving long-term multiple immunosuppressive therapy

長期免疫抑制療法下の腎移植患者における
エベロリムス母集団薬物動態解析

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
薬剤学

(指導教員：矢野 育子教授)

阪上 倫行

【背景】

mTOR 阻害薬であるエベロリムスは腎移植後の拒絶反応を抑制するために使用されるが、カルシニューリン阻害薬の曝露によって発症するカルシニューリン腎症のリスクを軽減するために他の免疫抑制薬と併用される。すなわち、腎移植後数週間は急性拒絶反応を抑制するため、タクロリムス血中濃度を高く保ちながら、ミコフェノール酸モフェチルおよび副腎皮質ステロイドを併用するが、状態が安定した後は、カルシニューリン腎症を防ぐためタクロリムスを減量しながら、エベロリムスの投与を開始する。エベロリムスは血中濃度の治療域が狭く (3–8 ng/mL)、薬物動態の個体間・個体内変動が大きいいため、薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) に基づく投与量の調節が必須である。エベロリムスは肝臓の CYP3A4/5 により代謝され、薬物動態の変動因子について多くの報告があるものの、投与設計に適用可能な薬物動態モデルの報告は少ない。腎移植後は免疫抑制薬の服用が生涯必要となるが、長期に免疫抑制薬を服用した際のエベロリムス薬物動態変動についての情報はほとんどない。本研究では、腎移植後の日本人患者から得られた長期にわたる TDM データを用いたエベロリムス母集団薬物動態 (population pharmacokinetics) モデル解析を行い、エベロリムス初期投与設計への適用について検討した。

【方法】

2017 年 1 月から 2020 年 12 月に、神戸大学医学部附属病院泌尿器科外来において、エベロリムス血中濃度が測定された腎移植後患者を対象とした。全ての患者はエベロリムス、タクロリムス徐放性製剤、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロンの 4 剤を継続内服していた。外来受診毎にタクロリムスとエベロリムスの TDM が行われ、エベロリムスのトラフ値が治療域 (3.0–8.0 ng/mL) に入るように投与量が調節された。朝と夕のエベロリムス投与量が異なる患者、ノンアドヒアランスが疑われる患者、データ欠損がある患者を除外した。血中濃度は投与開始後あるいは投与量変更後に少なくとも 7 日以上同量を継続内服後、定常状態に到達した時点の値を解析に用いた。

母集団薬物動態モデルの構築には、非線形混合効果モデルプログラム NONMEM を用いた。モデル解析には全てのトラフ実測値を用いて、1 次吸収を伴う経口 1-コンパートメントモデルを仮定した。吸収速度定数は既報の文献値で固定し、定常状態における見かけのクリアランス (CL/F) とその個体間変動、見か

けの分布容積 (V/F) を推定した。共変量モデルの構築にはステップワイズ法を使用し、モデル選択には尤度比検定を用いた。構築した最終モデルの頑健性を評価するため、2021 年 1 月から 2021 年 12 月にエベロリムス血中濃度が測定され、モデル構築に用いなかった外来患者のデータを使って外部バリデーションを行った。また、最終モデルの有用性を評価するため、全ての対象患者の初回投与時のデータ (206 名、206 サンプル) を用いたシミュレーション試験を行った。まず、最終モデルと患者共変量により、各患者における薬物動態パラメータを算出し、トラフ治療域の平均値である 5.5 ng/mL となるような推奨投与量を算出した。その後、実際の投与量あるいは推奨投与量を投与した場合の血中濃度について各 100 回シミュレーションを行い、推定値の分布を比較した。また、最終モデルの共変量の変動が推奨投与量に与える影響について、シミュレーションにより検討した。

【結果】

185 名の腎移植患者から得られた中央値として腎移植後 35.3 か月の血中濃度測定値 3,358 点を用いて母集団薬物動態モデルを構築した。最終モデルにおける見かけのクリアランスの母集団平均値は 8.92 L/hr であり、有意な共変量としてタクロリムスの投与量標準化トラフ値 (タクロリムスのトラフ値 (ng/mL) を 1 回投与量 (mg) で除した値; C/D 比)、エベロリムスの 1 日投与量およびヘマトクリット値が抽出され、見かけのクリアランスの個体間変動は 18.1%であった。また、見かけの分布容積は 4.07 L/kg であった。最終モデルの個体内変動として比例誤差モデルと絶対誤差モデルを合わせた混合効果モデルが選択された。外部バリデーション (21 名、154 サンプル) の結果、最終モデルによる推定血中濃度と実測値は概ね一致した。

最終モデルの有用性を評価するシミュレーション試験の結果、エベロリムス治療域である 3-8 ng/mL に予測トラフ値が含まれる割合は、実際の投与量の場合は 69.8%であったが、最終モデルを用いた推奨投与量の場合は 87.9%となった。ただし、共変量のうちエベロリムスの 1 日投与量は TDM データを用いた解析によって起こる見かけの影響 (TDM 効果) として、シミュレーション試験では中央値である 1.5 mg/day に固定した。また、見かけのクリアランスの共変量と初回推奨投与量の関係をシミュレーションした結果、タクロリムス C/D 比が大きい、すなわちタクロリムスの見かけのクリアランスが小さい患者ではエベロリムス投与量は

少なく、またヘマトクリット値が高い患者でエベロリムス投与量は少なくなることが示された。

【考察】

本研究で得られたエベロリムスの母集団薬物動態モデルにおいて、見かけのクリアランスの母集団平均値は、既報の腎移植患者における母集団薬物動態解析結果と概ね一致した。また、エベロリムスの見かけのクリアランスがタクロリムスの C/D 比と逆相関した理由として、エベロリムスとタクロリムスはいずれも CYP3A4/5 により代謝される等、薬物動態的特徴が類似しているためと考えられる。本研究結果は、タクロリムスの血中濃度時間曲線下面積 (AUC) がエベロリムスの AUC と相関するという既報と一致するが、タクロリムス AUC を臨床で測定することは困難であるため、算出が容易なタクロリムス C/D 比を用いて、エベロリムス薬物動態の予測が可能であるという点で臨床適用性が高い。

エベロリムス 1 日投与量は見かけのクリアランスと正の相関を示したが、この結果は TDM データを用いて母集団薬物動態解析を行う際に見られる TDM 効果と考えられた。つまり、TDM において同一投与量を服用した場合に血中濃度が低値を示す患者、すなわち見かけのクリアランスが大きい患者では治療域に到達させるために増量が必要となる。このように、見かけのクリアランスが大きい患者では、必要投与量が大きくなるという事実を反映した解析結果であり、エベロリムスが非線形動態を示すためではないと考えられる。

シミュレーション試験の結果、患者の薬物動態が事前に予測できないため血中濃度が治療域から外れやすい初回投与時において、母集団薬物動態モデルの有用性が示された。従って、最終モデルの共変量である各患者のタクロリムス C/D 比とヘマトクリット値を使用した投与量調節により、エベロリムス導入初期からより多くの患者の血中濃度を治療域に到達させることができ、慢性拒絶反応やエベロリムスによる副作用の回避につながることを期待される。

【結論】

免疫抑制療法下の腎移植患者における長期 TDM データを基に、エベロリムスの母集団薬物動態モデルを構築した。エベロリムス投与開始時に、タクロリムス投与量標準化トラフ値とヘマトクリット値を用いた初期投与設計を行うことで、エベロリムス血中濃度をより早期に治療域に到達可能であることが示された。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3407 号	氏 名	阪上 倫行
論 文 題 目 Title of Dissertation	長期免疫抑制療法下の腎移植患者における エベロリムス母集団薬物動態解析 Population pharmacokinetics of everolimus in renal transplant recipients receiving long-term multiple immunosuppressive therapy		
審 査 委 員 Examiner	主 査 三宅 秀明 Chief Examiner 副 査 南 博信 Vice-examiner 副 査 古屋敷 智之 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【背景】

mTOR 阻害薬であるエベロリムスは、腎移植後の免疫抑制療法に使用される。免疫抑制薬のキードラッグであるタクロリムスの長期大量曝露は、カルシニューリン阻害薬腎症の発症リスクとなるため、移植後数週間が経過し患者状態が安定した時点で、タクロリムスを減量し、エベロリムスの併用を開始する。これにより、拒絶反応抑制効果を得ながらタクロリムス曝露量を減少させることで、グラフト腎機能の長期維持効果が示されている。

エベロリムスは血中濃度の治療域が狭く (3–8 ng/mL)、薬物動態の個体間・個体内変動が大きいと、薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) に基づく投与量の調節が必須である。薬物動態の変動因子については報告があるものの、投与量設計に適用可能な母集団薬物動態モデルの報告は少ない。また、腎移植後は免疫抑制薬の服用が生涯必要となるが、長期投与時のエベロリムス薬物動態の変動を検討した報告はない。

本研究では、腎移植後の日本人患者から得られた長期にわたる TDM データを用いてエベロリムス母集団薬物動態モデルを構築し、最終モデルのエベロリムス初回投与設計への適用性について検討した。

【方法】

2017 年 1 月から 2020 年 12 月に、神戸大学医学部附属病院泌尿器科外来において、エベロリムス血中濃度が測定された腎移植後患者を対象とした。母集団薬物動態モデルの構築には、1 次吸収を伴う経口 1-コンパートメントモデルを仮定し、非線形混合効果モデルプログラム NONMEM を用いた。吸収速度定数は既報の文献値で固定し、定常状態における見かけのクリアランスとその個体間変動、見かけの分布容積を推定した。構築した最終モデルの頑健性を評価するために、2021 年 1 月から 2021 年 12 月にエベロリムス血中濃度が測定され、モデル構築に用いなかった外来患者のデータを使って、外部バリデーションを行った。

最終モデルの有用性を評価するため、下記のシミュレーション試験を行った。

1. 初回投与設計による血中濃度シミュレーション試験

全対象患者の初回投与時のデータ (206 名、206 サンプル) を用いて、実際の投与量、あるいは最終モデルを用いて投与設計をした推奨投与量を投与した場合の血中濃度について、各 100 回シミュレーションを行い、予測トラフ値の分布を比較した。

2. 共変量変動シミュレーション試験

見かけのクリアランスの共変量変動が初回推奨投与量に与える影響について、シミュレーションにより検討した。

【結果】

185 名の腎移植患者から得られた中央値として腎移植後 35.3 か月の血中濃度測定値 3,358 点を用いて母集団薬物動態モデルを構築した。最終モデルにおける見かけのクリアランスの母集団平均値は 8.92 L/hr、共変量としてタクロリムスの投与量標準化トラフ値、エベロリムスの 1 日投与量およびヘマトクリット値が選択され、見かけのクリアランスの個体間変動は 18.1%であった。見かけの分布容積は 4.07 L/kg であった。外部バリデー

ション（21 名、154 サンプル）やブートストラップ法によるパラメータシミュレーション等の結果から、最終モデルの妥当性が多角的に示された。

最終モデルによる初回投与設計シミュレーション試験の結果、エベロリムス治療域である 3–8 ng/mL に予測トラフ値が含まれる割合は、実際の投与量の場合は 69.8%であったが、最終モデルを用いた推奨投与量の場合は 87.9%となり、初回投与設計における高い有用性が示された。また、共変量変動シミュレーション試験の結果、タクロリムス投与量標準化トラフ値が大きい、すなわちタクロリムスの見かけのクリアランスが小さい患者ではエベロリムス投与量は少なく、またヘマトクリット値が高い患者でエベロリムス投与量は少なくなることが示された。

【結論】

免疫抑制療法下の腎移植患者における長期 TDM データを基に、エベロリムスの母集団薬物動態モデルを構築した。エベロリムス投与開始時に、タクロリムス投与量標準化トラフ値とヘマトクリット値を用いた初回投与設計を行うことで、エベロリムス導入後、早期に治療域へ到達可能であることを示した。

以上、本研究は、免疫抑制薬エベロリムスについて母集団薬物動態モデルを用いて薬物動態の変動因子を明らかにしたものであり、腎移植患者におけるエベロリムス初期投与設計と予後改善に貢献する重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。