

氏名（本籍）	土 屋 朋 大（長野県）
学位の種類	博 士（医学）
学位授与番号	乙第 1475 号
学位授与日付	平成 26 年 1 月 15 日
学位授与要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Comparison of Pharmacokinetics and Pathology for Low-Dose Tacrolimus Once-Daily and Twice-Daily in Living Kidney Transplantation: Prospective Trial in Once-Daily Versus Twice-Daily Tacrolimus
審 査 委 員	（主査）教授 湊 口 信 也 （副査）教授 山 本 哲 也 教授 竹 村 博 文

論文内容の要旨

タクロリムスは最も強力な免疫抑制薬の一つであり、臓器移植における拒絶反応抑制のための中心的な薬剤として世界で広く使用されているカルシニューリン阻害薬である。しかし、その有効治療域は狭く、過剰な免疫抑制による易感染、腎毒性、中枢毒性などの副作用もあわせもつ薬剤である。服薬回数の軽減によるアドヒアランスの向上を目的に、従来の1日2回投与タクロリムス製剤（タクロリムス BID）を徐放化することにより1日1回投与で同等の効果が得られる1日1回投与タクロリムス製剤（タクロリムス QD）の新規錠型が開発された。徐放性製剤という特性から、血中最高濃度が低く、その回数が1日1回と減少することにより、腎毒性などの副作用のさらなる軽減につながることも期待されている。本研究では、新規生体腎移植レシピエントを対象とした前向き無作為化試験として、タクロリムス QD と従来のタクロリムス BID の移植腎機能、プロトコール腎生検における移植腎病理所見、副作用および薬物動態について比較検討を行った。

【対象と方法】

2009年11月以降に生体腎移植を施行されたレシピエント102例をタクロリムス QD 群とタクロリムス BID 群のいずれかに無作為に割り付けた。両群ともミコフェノール酸モフェチル、ステロイド、バシリキシマブなど他の免疫抑制薬の併用を行い、導入期のタクロリムスの目標血中トラフ値は 6～10 ng/mL に設定した。移植腎機能、タクロリムス投与量およびトラフ値の推移、感染症発症率、およびプロトコール腎生検の病理組織学所見に基づく拒絶反応、腎毒性の出現率について検討を行った。また、薬物動態評価のため、移植後14日目にタクロリムス投与後1, 2, 3, 4, 12, 13, 14, 15, 16, 24時間の計10ポイントで血液を採取し、タクロリムス血中濃度測定を行い、血中濃度曲線下面積（AUC₀₋₂₄）を算出した。

【結果】

移植後12カ月以内の死亡例、移植腎廃絶例は認めず、経過中、移植腎機能は良好に維持されていた。観察期間中、タクロリムストラフ値は両群間とも目標範囲内で安定していた。病理学的に診断された急性拒絶反応はタクロリムス QD 群で5例（10.0%）、タクロリムス BID 群で9例（17.3%）にみられた。また、腎毒性はタクロリムス QD 群で3例（6.8%）、タクロリムス BID 群で1例（2.2%）に認められた。両群で有害事象による投与中止例は認めなかった。移植後14日目の AUC₀₋₂₄ は、タクロ

リムス QD 群で $285.0 \pm 78.7 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$, タクロリムス BID 群で $281.6 \pm 62.4 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ と同等の結果であった。両群ともにトラフ値と AUC_{0-24} は良好な相関を示した (タクロリムス QD 群: $R^2=0.94$, タクロリムス BID 群: $R^2=0.93$)。

【考察】

トラフ値モニタリングによる投与量調節を行うことにより, タクロリムス QD およびタクロリムス BID の両製剤で同等の AUC_{0-24} が達成可能であり, タクロリムス QD はタクロリムス BID と同様の優れた有効性と安全性を有するものと考えられた。また, 腎移植レシピエントにおいてカルシニューリン阻害薬の副作用である腎毒性は克服すべき大きな課題であるが, 本研究ではトラフ値を従来よりも低い範囲で維持することで, タクロリムス QD およびタクロリムス BID とともに腎毒性の出現頻度をこれまでの諸家の報告よりも減少させることが可能であった。タクロリムス QD は, 1 日 1 回投与のため服薬アドヒアランスの向上が図れる可能性が高い。

【結論】

1 日 1 回投与のタクロリムス QD 製剤は, 従来の 1 日 2 回投与のタクロリムス BID 製剤と同等の優れた有効性が示唆され, かつ安全性も有することより, 腎移植の長期成績の向上に寄与できる可能性が考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請者 土屋朋大は, 生体腎移植レシピエントにおいて, タクロリムス QD は 1 日 1 回投与で, 免疫抑制剤としての優れた有効性, 安全性を有することを明らかにした。本研究の成果は, 腎移植の長期成績の向上に寄与できる可能性を示唆し, 移植医学の進歩に少なからず寄与するものと認められる。

[主論文公表誌]

Tomohiro Tsuchiya, Hideki Ishida, Tatsu Tanabe, Tomokazu Shimizu, Kazuho Honda, Kazuya Omoto, Kazunari Tanabe : Comparison of Pharmacokinetics and Pathology for Low-Dose Tacrolimus Once-Daily and Twice-Daily in Living Kidney Transplantation: Prospective Trial in Once-Daily Versus Twice-Daily Tacrolimus Transplantation. 27, 198-204 (2013)