シンポジウム（6）

# 医薬理研究～免疫抑制剤の個別化投与
# Pharmacology –Individualized prescription of immunosuppressive drugs

平野　俊彦[1]、本間　真人[2]

[1]東京薬科大学薬学部臨床薬理学教室、[2]筑波大学医学医療系臨床薬剤学

Toshihiko Hirano[1], Masato Homma[2]
[1] Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences
[2] Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

現在本邦では、移植医療における免疫抑制薬物療法のテーラーメード化に向けて様々な試みがなされている。本領域の遂行と発展には、移植医との連携を基盤とした薬剤師の知識と技能が不可欠である。
本シンポジウムは、臓器移植患者に対する免疫抑制薬物療法の個別化に関する研究や臨床における先進的な取り組みを行っている、2名の国立大学医学部附属病院薬剤部長にそれぞれの自験例をご紹介いただき、移植医療におけるテーラーメード薬物療法の更なる推進と今後の展望について討論した。

## S6-1　*CYP3A5* 遺伝子多型情報導入によるタクロリムス費用削減効果

まず、秋田大学医学部附属病院薬剤部におけるタクロリムスの費用削減に対する *CYP3A5* 遺伝子多型情報導入の効果について、同部部長の三浦昌朋先生に報告いただいた。
タクロリムスは、肝臓や消化管の *CYP3A5* で代謝されるため、同酵素の発現状況によりその体内動態に個人差が生じる。*CYP3A5* のイントロン3のA6986G (*3) における一塩基多形は、かような個人差を生じる原因の一つであり、日本人の2人に1人は酵素活性が低い *CYP3A5*3/*3* の遺伝子型である。このタイプの患者は、タクロリムスの吸収率が高いため投与量を減らすことが可能であり、その効果は副作用発現率の抑制と共に費用削減にもつながる。一方で、酵素活性が高い *CYP3A5*1/*1* タイプの患者ではタクロリムスの消化管吸収が低く、初回投与量を *CYP3A5*3/*3* タイプの患者の倍量である0.2mg/kgから開始することが、拒絶反応の発症を抑える血中濃度の維持に必要である。
以上の遺伝子多型情報を基に、各患者の初回投与量を個別化することにより、結果として *CYP3A5*3/*3* タイプの患者では、移植後28日間で約10万円の費用削減を図れることを明らか

とした。年間での費用を勘案した場合、その効果はさらに大きく、*CYP3A5* 遺伝子多型情報導入の有用性がうかがわれる。

以上、三浦先生の発表は、これまで明らかではなかった遺伝子多型情報導入の免疫抑制薬物療法費用削減効果を初めて明示した点で評価に値する。

### S6-2　エベロリムスの TDM と個別化投与

続いて、肝移植患者に対する mTOR 阻害薬のエベロリムスについて個別化投与を目指した TDM の実施とその有用性を、九州大学医学部附属病院薬剤部長の増田智先先生に報告いただいた。

mTOR 阻害薬は、近年その強力な細胞増殖抑制効果が見直され、移植後再発がんの治療等、使用範囲の広がりを見せている。腎移植の治療においても、術後 1 年以上経過した患者へのシロリムスの追加は、カルシニューリン阻害薬（CNI）の節減を促し、CNI に起因した腎毒性を軽減するため、移植腎機能保全に高い有効性が認められている。

シロリムスは消失半減期が 60 時間と長く、血中濃度のコントロールが難しい薬物と位置づけられてきたが、次世代の mTOR 阻害薬であるエベロリムスは消失層の半減期がシロリムスに比較して短く、血中濃度のコントロールも比較的容易である。本報告では、日本 TDM 学会と日本移植学会との協働で作成された「TDM 標準化ガイドライン：免疫抑制薬」でも取り上げられたエベロリムスの TDM について紹介するとともに、肝移植の免疫抑制薬物療法におけるその有用性について報告された。

これら最新の情報は、今後エベロリムスを TDM の情報下に個別化投与する上で貴重であり、その実施に向けて熱心な討論が交わされた。

以上、本シンポジウムではタクロリムス代謝酵素の CYP3A5 の遺伝子多型情報導入およびエベロリムスの TDM という手段を用いて移植医療の個別化を図ることが、それぞれ医療費削減あるいは治療効果向上と副作用軽減に結びつくことを示した。