

氏名 金光 喜一郎  
授与した学位 博士  
専攻分野の名称 医学  
学位授与番号 博 甲第 6294 号  
学位授与の日付 2020 年 12 月 27 日  
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻  
(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Clinical Factors Affecting the Dose Conversion Ratio from Intravenous to Oral Tacrolimus Formulation among Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients  
(小児造血幹細胞移植においてタクロリムスの投与経路を静脈内から経口に切り替える際のタクロリムス用量比に影響を及ぼす臨床因子に関する研究 )

論文審査委員 教授 前田嘉信 教授 千堂年昭 教授 西堀正洋

#### 学位論文内容の要旨

同種造血幹細胞移植において移植片対宿主病 (GVHD) の予防に用いられるタクロリムスは、静注投与で開始後に経口投与に変更されるが、投与経路変更後に血中濃度の治療域からの逸脱がしばしば認められる。本研究の目的は、小児同種造血幹細胞移植におけるタクロリムスの投与経路変更後の血中濃度の変動に影響する臨床因子の同定と、投与経路変更時の最適な静注剤と経口剤の用量比の検討である。

岡山大学病院小児科で 2006 年 1 月から 2019 年 4 月に同種造血幹細胞移植を受けた 18 歳未満の患者 57 名を対象に後方視的な調査を行った。静注投与中止前のタクロリムスの血中濃度と用量比を(C/Div)、経口投与の開始後 3~10 日後のタクロリムスの血中濃度と用量比を(C/Dpo)として、その 2 つの比である(C/Dpo)/(C/Div)について患者の臨床的特徴、血液検査データ、同時投与されている薬剤を説明変数として多変量解析を行った。

解析の結果、(C/Dpo)/(C/Div)に影響を与えるリスク因子として、①ポリコナゾールまたはイトラコナゾールの同時投与、②性別の 2 つが同定された。小児同種造血幹細胞移植においてはタクロリムスの血中濃度を維持するためには静注量の 5~6 倍の内服量が必要であるが、ポリコナゾールまたはイトラコナゾールが同時投与されている場合は、3~4 倍の内服量への減量が必要であることが示された。さらに女兒に関しては、男児と比較して 15~20% 程度、内服量を増量する必要が示された。

#### 論文審査結果の要旨

同種造血幹細胞移植において移植片対宿主病の予防に用いられるタクロリムスは、静注投与で開始後に経口投与に変更されるが、投与経路変更後に血中濃度の治療域からの逸脱がしばしば認められる。本研究は、小児同種造血幹細胞移植におけるタクロリムスの投与経路変更後の血中濃度の変動に影響する臨床因子の同定と、投与経路変更時の最適な静注剤と経口剤の用量比の検討を目的に実施されている。解析の結果、血中濃度の変動に影響する因子として抗真菌剤であるポリコナゾールまたはイトラコナゾールの同時投与と性別が同定された。

委員からは胃潰瘍治療薬などの代謝に影響を与える他の薬剤の影響やそれらの薬剤の投与経路による違い、変更後の血中濃度の安定に関する質問、さらに小児における特徴についての質問があり、発表者と討議を行った。また、本研究における、主に症例数の少なさに由来する解析の限界についても討議を行った。

本研究は、投与経路変更後に血中濃度が治療域から逸脱し、合併症などの問題が生じるリスクがある臨床的課題に対し、小児科領域での研究が少ない点に着目し、中規模の後方視的解析により実臨床上に有益な解析を実施している。価値ある業績と考えられ、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。