



病院薬学講座 助教

早川 智久

ハヤカワ トモヒサ

修士（薬学）

Assistant Professor
Division of Hospital Pharmacy Science

HAYAKAWA Tomohisa

M.S. in Pharmacy

免疫抑制剤／体内動態／個別化療法
／移植医療

Immunosuppressant／Pharmacokinetics
／Individualized therapy／ Transplant
medical care

研究概要

肝硬変、肝細胞癌、劇症肝炎、胆道閉鎖症などで今後の治療が見込めない患者に対する最終治療として肝移植は位置づけられており、その数は年々増加しています。しかしながら、2014年の国内における肝移植術を施行した小児、成人の5年生存率は、各々 86.4%、72.4%と報告されており、未だ治療法万能の治療法とは言い難いのが現状です。その理由の一つとして、移植後の免疫抑制療法の難しさが挙げられます。

肝移植術後の免疫抑制療法は、カルシニューリンインヒビター（CNI）であるシクロスポリン（CyA）やタクロリムスとステロイドの投与が中心となりますが、近年ではミコフェノール酸モフェチルやミゾリビン等の代謝拮抗剤を併用するケースが増えています。CNIや代謝拮抗剤の体内動態には個人差が見られることが報告されており、さらに肝移植の場合、薬物代謝処理臓器そのものが移植されるため、これらの薬物の体内動態を複雑化していると思われます。これらの薬物血中濃度の個人差とその要因を分析することは免疫抑制療法の個別化を行う上で非常に有用と考えられます。

私は、CNIならびに代謝拮抗剤の体内動態に影響を与える因子の探索を行うことで、免疫抑制療法の個別化につなげることを目的とし、下記の研究を行っています。

- ・肝移植後のCYP3A活性と血中CyA代謝物濃度の関係に関する研究
- ・肝移植小児症例におけるCyAの体内動態と肝グラフトサイズとの関係に関する研究
- ・肝移植患者におけるCyAの経口製剤又は静注製剤投与時の血中濃度と胆汁量との関係に関する研究
- ・肝移植患者におけるCyA血中濃度に及ぼすミコフェノール酸の影響に関する研究
- ・肝移植患者における代謝拮抗剤の体内動態に関する研究

ドナー



移植



レシピエント

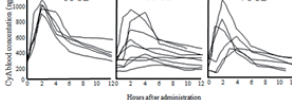
肝移植後の拒絶反応を抑えるために免疫抑制剤や代謝拮抗剤等を投与

例：経口シクロスポリン製剤の場合

ネオール®投与後の血中濃度推移（生体肝移植）

POD: 移植日数

CyAシクロスポリン



体内動態に個人差が見られるため、目標の血中濃度を得ることができず、拒絶反応が起きる場合がある

変動要因を分析し、免疫抑制療法の個別化につなげる

Liver transplantation is positioned as the final treatment option for patients who are unlikely to receive further treatment due to liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, fulminant hepatitis, biliary atresia or the like, and the number of liver transplants has been increasing year by year. However, the 5-year survival rate of children and adults who underwent domestic liver transplantation in 2014 has been reported to be 86.4% and 72.4%, respectively. Under present conditions, a cure has not yet been established. One of the reasons is the difficulty of immunosuppressive therapy after transplantation.

Immunosuppressive therapy following liver transplantation is mainly based on the administration of the calcineurin inhibitors (CNI) cyclosporine (CyA) and tacrolimus, as well as steroids. In recent years there are increasing numbers of cases using antimetabolites such as mycophenolate mofetil and mizoribine. It has been reported that there are individual differences in the pharmacokinetics of CNI and antimetabolites. Since the drug is metabolized by the transplanted organ in liver transplantation patients, the pharmacokinetics are further complicated. Analyzing individual differences in these drug blood concentrations and their factors is considered very useful for the eventual individualization of immunosuppressive therapy.

I am conducting research with the purpose of creating individualized immunosuppressive therapy, by searching for factors that influence the pharmacokinetics of CNI and antimetabolites. My research involves several areas.

- ・ Studying the relationship between CYP3A activity and CyA metabolites in blood concentrations following liver transplantation.
- ・ Studying the relationship between the pharmacokinetics of CyA and hepatic graft size, in cases of pediatric liver transplantation.
- ・ Studying the relationship between CyA blood concentrations and bile volume at the time of administration of oral preparations or intravenous injections of CyA in liver transplant patients.
- ・ Studying the influence of mycophenolic acid on CyA blood concentrations in liver transplant patients.
- ・ Studying the pharmacokinetics of antimetabolites in liver transplant patients.

主な論文

I. Kisu I, Kato Y, Tsuchiya H, Kawamoto I, Nakagawa T, Ogasawara K, Hayakawa T, Yamayoshi Y, Iketani O, Mihara M, Banno K, Sato S, Shiina T, Aoki D. Study of pharmacokinetic properties of cyclosporine a after subcutaneous injection in cynomolgus monkey. International Journal of Pharmacology. 10.8:487-493, 2014.