

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	三 村 享
論文審査担当者	主 査 中 沢 洋 三 副 査 小 泉 知 展 ・ 栗 田 浩
論文題目 <b>Influence of azole antifungal drugs on blood tacrolimus levels after switching from intravenous tacrolimus to once-daily modified release tacrolimus in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</b> (造血幹細胞移植におけるアゾール系抗真菌薬の違いがタクロリムスの注射製剤から経口徐放性製剤変更時の血中濃度の変動に及ぼす影響)	
<b>【背景・目的】</b> タクロリムス (Tac) は移植領域、自己免疫性疾患において広く使用されている免疫抑制剤であり、造血幹細胞移植では移植片対宿主病の予防に用いられている。Tac の体内動態は個人間・個人内変動が大きいことから、副作用の軽減や治療効果を高めるために治療薬物モニタリング (TDM) による投与量の調節が必須である。また、Tac は薬物相互作用の多い薬剤であり、移植領域では移植後に CYP3A 阻害作用を有するアゾール系抗真菌薬を併用することが多い。アゾール系抗真菌薬は薬剤毎に CYP 阻害作用が異なるため、アゾール系抗真菌薬毎の薬物相互作用のマネジメントは重要である。造血幹細胞移植患者を対象とした先行研究で経口 Tac 徐放性製剤 (Tac-MR) は、Tac の持続静脈用注射製剤 (Tac-iv) からの切り替えにより、血中濃度が変動することが報告されており、投与経路変更時には血中濃度の変化に注意が必要である。しかしながら、Tac-iv から Tac-MR に切り替わる際の Tac 体内動態の変動に、併用している経口アゾール系抗真菌薬の種類の違いがどの程度影響を及ぼすのか臨床的に評価を行った報告はない。Tac-MR は、従来の経口製剤とは体内動態が異なることが示されていることから、経口アゾール系抗真菌薬との相互作用の特性を明らかにすることは臨床にきわめて重要である。 そこで、本研究では、造血幹細胞移植患者において、Tac-iv から Tac-MR に切り替わる際の Tac 体内動態の変動に対する種々の経口アゾール系抗真菌薬の影響を検証することを目的とした。	
<b>【方法】</b> 本研究は信州大学医学部附属病院 (当院) において実施された後ろ向き研究である。本研究の対象者は、2009 年 1 月～2015 年 12 月までに当院で造血幹細胞移植が施行された 52 名である。 経口変更後の Tac 血中濃度 (day1-5) を持続静脈注射の影響が残っている day1-2 と影響が少ないと考えられる day3-5 に分類した。また、Tac 血中濃度には欠測データが存在したため、平均値を算出し評価することとした。切り替え直前の持続静脈注射時の Tac 血中濃度/投与量比 ( $C_{iv}/D_{iv}$ )、Tac-MR 変更後 1-2 日、3-5 日の Tac 血中トラフ値/投与量比 ( $C_{po}/D_{po}$ ) を算出した。連続変数は中央値 (第 1-第 3 分位) で示した。統計解析には JMP®11 (SAS Institute Inc.) を用い、P 値が 0.05 未満を統計学的有意水準とした。本研究は信州大学医学部医倫理委員会の承認を得て実施した。	

### 【結果】

52名の対象者〔フルコナゾール (FLCZ) 34名、ボリコナゾール (VRCZ) 18名〕を解析した。FLCZ群とVRCZ群の2群で投与経路変更時直近の Tac 投与量 ( $D_{iv}$ )、血中濃度 ( $C_{iv}$ )、 $C_{iv}/D_{iv}$  および Tac-MR 変更後の1日目から2日目の投与量 ( $D_{po1-2}$ ) と  $D_{iv}$  の比に有意な差は認められなかった ( $P > 0.2$ )。Tac-MR のトラフ値である  $C_{po1-2}$  および  $C_{po3-5}$  は FLCZ 群と比較して VRCZ 群において有意に高値であった ( $P < 0.05$ )。VRCZ 群における  $(C_{iv}/D_{iv}) / (C_{po1-2}/D_{po1-2})$  と  $(C_{iv}/D_{iv}) / (C_{po3-5}/D_{po3-5})$  は FLCZ 群と比較して有意に低値であった ( $P < 0.05$ )。さらに、FLCZ 群における  $(C_{iv}/D_{iv}) / (C_{po3-5}/D_{po3-5})$  は値のバラツキが大きかった。

### 【考察】

本研究は、造血幹細胞移植患者を対象に注射用 Tac 製剤から経口徐放性製剤への切り替え時に併用しているアゾール系抗真菌薬が Tac の血中濃度にどのように影響するかを評価した初めての報告である。本研究の結果〔 $(C_{iv}/D_{iv}) / (C_{po1-2}/D_{po1-2})$  と  $(C_{iv}/D_{iv}) / (C_{po3-5}/D_{po3-5})$  に基づく〕から、静脈注射用製剤から経口徐放性製剤へ切り替えた後に、VRCZ は FLCZ に比べて Tac 血中濃度をより顕著に上昇させることが示された。VRCZ は FLCZ よりも強く CYP3A の Tac 代謝活性を阻害することが示されている。Tac は投与経路を静脈内から経口へと変更することにより、その代謝は肝臓だけでなく腸管でも起こることとなる。そのため、腸管における Tac の代謝は経口投与されたアゾール系抗真菌薬によって阻害される。Tac-MR は徐放性製剤のため腸管に長くとどまることから、腸管における Tac とアゾール系抗真菌薬の薬物間相互作用は長時間持続することが考えられる。

FLCZ 群の  $(C_{iv}/D_{iv}) / (C_{po3-5}/D_{po3-5})$  のバラツキは VRCZ 群に比べて顕著に大きいことが示された。Tac は CYP3A4 と CYP3A5 により代謝される。VRCZ は CYP3A4 と CYP3A5 を同程度に阻害する。一方で、FLCZ の CYP3A4 阻害作用は CYP3A5 の約9倍強いことが報告されている。また、CYP3A5 には欠損型の遺伝子多型が存在し、CYP3A5 を発現しているヒトと発現していないヒトがいる。FLCZ による CYP3A 阻害における分子種選択性と CYP3A5 の発現の個人差が FLCZ 群の  $(C_{iv}/D_{iv}) / (C_{po3-5}/D_{po3-5})$  のバラツキの要因である可能性が考えられる。FLCZ 併用時は Tac を経口へ切り替えた後も数日間は血中濃度の変動に注意が必要である。

### 【結論】

VRCZ は Tac 血中濃度を上昇しやすいが、FLCZ は血中濃度のバラツキを大きくしやすい。切り替え時はアゾール系抗真菌薬の種類により血中濃度の変動の様式が異なるため、アゾール系抗真菌薬の種類を考慮し切り替えを行う必要がある。