

平成 21 年 5 月 26 日現在

研究種目： 基盤研究 (C)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19590141  
 研究課題名 (和文)：免疫抑制剤の薬物動態と薬効の速度論的解析と相互作用を考慮した適正使用法の開発  
 研究課題名 (英文)：Dosage schedule based on pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of immunosuppressants  
 研究代表者：矢野 育子 (YANO IKUKO)  
 京都大学・薬学研究科・准教授  
 研究者番号：50273446

研究成果の概要：新規免疫抑制剤であるエベロリムス体内動態についてラットを用いて検討した結果、小腸での高い初回通過効果のためバイオアベイラビリティが低いこと、併用したタクロリムスとは相互作用しないが、シクロスポリンとは小腸部位で相互作用を起こすことが判明した。さらに、タクロリムス併用臓器移植患者では薬物間相互作用が期待できないため、エベロリムスではシクロリムスに比べて約3倍の投与量を必要とすることが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：移植・再生医療、薬理学、薬剤反応性

## 1. 研究開始当初の背景

臓器移植後の免疫抑制療法は移植成績を向上させる上で極めて重要で、免疫抑制療法の中心として、現在カルシニューリン阻害剤が汎用されるが、拒絶反応のコントロールが不良な症例や、副作用が問題となる症例では、新たな作用機序をもつ免疫抑制剤として mTOR 阻害剤であるシロリムスやエベロリムスが注目されている。これら mTOR 阻害剤は薬物血中濃度の治療域が狭く体内動態の変動が大きいため、血中濃度モニタリングに基づく投与設計が必須とされているが、臓器移

植時の体内動態／薬効の詳細を含め不明な点が多い。さらに mTOR 阻害剤はカルシニューリン阻害剤であるタクロリムスやシクロスポリン同様に薬物代謝酵素 CYP3A や薬物トランスポート P-糖蛋白質の関与によって、その体内動態が制御されていること、mTOR 阻害剤とタクロリムスはいずれも FKBP12 と結合することから、これら免疫抑制剤併用時の薬物動態学的／薬力学的相互作用を考慮し、適正な使用指針を提供することが安全かつ有効で経済的免疫抑制療法の確立に重要と考えられる。

## 2. 研究の目的

免疫抑制剤あるいは抗がん剤として臨床使用が期待される mTOR 阻害剤であるエベロリムス及びシロリムスについて基礎・臨床データの速度論的解析を行うとともに、薬物間相互作用の観点から免疫抑制療法 of 適正使用法の開発と個別化治療への貢献を目指す。

## 3. 研究の方法

(1) mTOR 阻害剤の薬物動態学的相互作用に関する基礎的検討：エベロリムス体内動態における肝臓及び小腸初回通過効果の寄与について、ラットを用いた定量的評価を行った。また、タクロリムスあるいはシクロスポリン、あるいは CYP3A や P-糖蛋白質の阻害剤であり、临床上併用される可能性の高いアゾール系抗真菌剤の影響について検討した。

(2) 移植患者における mTOR 阻害剤血中濃度の測定と薬物動態解析：臓器移植患者を対象に、mTOR 阻害剤であるエベロリムス及びシロリムス血中濃度を蛍光偏向免疫法あるいは、LC/MS 測定法を用いて行い、薬物動態特性について検討した。

## 4. 研究成果

(1) 免疫抑制療法としてエベロリムスと併用されるカルシニューリン阻害剤の影響についてラットを用いて検討した。その結果、臨床で用いられる血中濃度域では、タクロリムスはエベロリムスの体内動態にほとんど影響を与えないものの、小腸内に投与したシクロスポリンは、小腸内に投与したエベロリムスの血中濃度を有意に上昇させた。一方、静脈内及び門脈内投与後のエベロリムス血中濃度にシクロスポリンはほとんど影響しなかったことから、エベロリムスの相互作用部位として小腸の寄与が大きいことが示唆された。さらに、定量的な体内動態解析の結果、小腸内投与時のエベロリムスのバイオアベイラビリティは約 20%、肝抽出率は約 13%、見かけの小腸抽出率は約 80%と算出された。また、CYP3A や P-糖蛋白質の強い阻害剤であるイトラコナゾールを静脈内に投与した場合、エベロリムス AUC の上昇は 2 倍程度であったが、小腸内に投与した場合にはエベロリムス AUC は約 5 倍に上昇した。速度論的解析の結果、小腸内に投与したイトラコナゾールは、エベロリムスの肝抽出率にはほとんど影響を与えないものの、小腸抽出率を 1/4 に低下させる結果、バイオアベイラビリティを上昇させることが判明した。以上の結果から、臨床的にはエベロリムス経口投与患者にイトラコナゾールやシクロスポリンを併用する場合には、両薬剤を経口投与する場合に相

互作用がより強く出現するため注意が必要と考える。

(2) 膵島移植患者 2 名を対象にシロリムスからエベロリムスへの切替え投与を行い、体内動態解析を行った。その結果、同一血中濃度に維持するためには、シロリムスに比べてエベロリムスでは約 3 倍の投与量を必要とした (図 1)。mTOR 阻害薬はシクロスポリンと併用される場合が多いが、膵島移植時に用いられるエドモントンプロトコールではタクロリムスと併用される。mTOR 阻害剤は、タクロリムスとは相互作用を起こしにくいものの、シクロスポリンと併用することによって血中濃度が上昇することが臨床報告や我々のラットを用いた検討から示唆されている。従って、エベロリムスの方がシロリムスよりもシクロスポリンとの相互作用を受けやすく、タクロリムス併用時には相互作用が起こらない結果、エベロリムスの投与量をシロリムスに比べてより多く必要とすることが推察された。

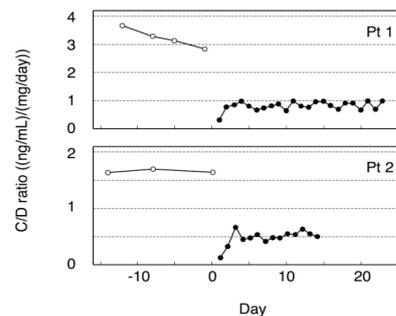


図1 患者におけるシロリムス(白丸)あるいはエベロリムス(黒丸)のトランプ血中濃度/投与量(C/D)比

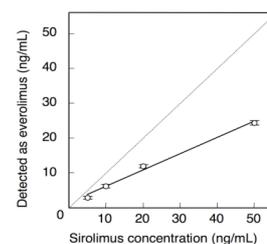


図2 エベロリムスの蛍光偏向免疫法で測定されたシロリムス血中濃度

さらに、蛍光偏向免疫法で測定したエベロリムス血中濃度は、LC/MS 法で測定した場合に比べて高値を示し、エベロリムス蛍光偏向免疫法で用いる抗体は、シロリムスと 47% の交差性を示すことが明らかとなった (図 2)。これらの知見は、移植患者において mTOR 阻害剤をシロリムスからエベロリムスへ切り替える際の有用な知見になると考える。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

- ① Fukudo, M., Yano, I., Shinsako, K., Katsura, T., Takada, Y., Uemoto, S., Inui, K.: Prospective evaluation of the Bayesian method for individualizing tacrolimus dose early after living-donor liver transplantation. *J. Clin. Pharmacol.*, in press (2009), 査読有
- ② Yano, Y., Kodawara, T., Hongo, H., Yano, I., Kishi, Y., Takahashi, J., Inui, K. Population analysis of myelosuppression profiles using routine clinical data after combination cancer chemotherapy. *J. Pharm. Sci.*, in press (2009), 査読有
- ③ Sato, E., Yano, I., Shimomura, M., Masuda, S., Toshiya Katsura, T., Matsumoto, S., Okitsu, T., Iwanaga, Y., Shinji Uemoto, S., Inui, K. A larger dosage is needed for everolimus than sirolimus to maintain the same blood concentration in two pancreatic islet transplant patients with tacrolimus. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 24(2), 175-179 (2009), 査読有
- ④ Omote, S., Yano, Y., Hashida, T., Masuda, S., Yano, I., Katsura, T., Inui, K.: A retrospective analysis of vancomycin pharmacokinetics in Japanese cancer and non-cancer patients based on routine trough monitoring data. *Biol. Pharm. Bull.*, 32(1), 99-104 (2009), 査読有
- ⑤ 高嶋美季、谷口理沙、矢野育子、甲野貴久、橋田 亨、増田智先、石川隆之、内山 卓、乾 賢一：造血幹細胞移植患者におけるカルシニューリン阻害剤とアゾール系抗真菌剤の薬物動態学的相互作用の評価。 *医療薬学*, 35(4), 233-239 (2009), 査読有
- ⑥ Fukudo, M., Yano, I., Yoshimura, A., Masuda, S., Uesugi, M., Hosohata, K., Katsura, T., Ogura, Y., Oike, F., Takada, Y., Uemoto, S., Inui, K.: Impact of MDR1 and CYP3A5 on the oral clearance of tacrolimus and tacrolimus-related renal dysfunction in adult living-donor liver transplant patients. *Pharmacogenet. Genomics*, 18(5) 413-423 (2008), 査読有
- ⑦ Yokomasu, A., Yano, I., Sato, E., Masuda, S., Toshiya Katsura, T., Inui, K. : Effect of intestinal and hepatic first-pass extraction on the pharmacokinetics of everolimus in rats. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 23(6), 469-475 (2008), 査読有
- ⑧ Yano, I.: Pharmacodynamic monitoring of calcineurin phosphatase activity in transplant patients treated with calcineurin inhibitors. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 23(3), 150-157 (2008), 査読有
- ⑨ 安田幸代、矢野育子、北村朋子、橋田 亨、木下真幸子、池田昭夫、高橋良輔、乾 賢一：成人難治性てんかん患者におけるクロバザムおよび活性代謝物の体内動態に関する解析。 *TDM 研究*, 25(4): 165-169 (2008), 査読有
- ⑩ 矢野育子、乾 賢一：タクロリムス血中濃度の調整メカニズム, *今日の移植*, 21(1): 17-23 (2008), 査読無
- ⑪ 矢野育子、福土将秀、増田智先、小倉靖弘、尾池文隆、田中絢一、乾 賢一：カルシニューリン阻害剤の体内動態と薬効の速度論的解析に基づく個別化投与設計法, *臨床薬理の進歩 2008*, 29: 113-119 (2008), 査読無
- ⑫ Jiko, M., Yano, I., Sato, E., Takahashi, K., Motohashi, H., Masuda, S., Okuda, M., Ito, N., Nakamura, E., Segawa, T., Kamoto, T., Ogawa, O., Inui, K.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel with carboplatin or gemcitabine and effects of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms in patients with urogenital cancers. *Int. J. Clin. Oncol.*, 12(4), 284-290 (2007), 査読有
- ⑬ Takahashi, K., Yano, I., Fukuhara, Y., Katsura, T., Takahashi, T., Ito, N., Yamamoto, S., Ogawa, O., Inui, K.: Distinct effects of omeprazole and rabeprazole on the tacrolimus blood concentration in a kidney transplant recipient. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 22(6), 441-444 (2007), 査読有
- ⑭ 古俵孝明、吉田優子、澤田京子、増田智先、矢野育子、乾 賢一：EMIT法によるミコフェノール酸血中濃度測定と HPLC法との比較による血中濃度評価。 *医療薬学*. 33(9), 804-808 (2007), 査読有

[学会発表] (計 18 件)

- ① 甲野貴久他、イトラコナゾール内用液の小児患者における有用性に関する検討。日本薬学会第129年会、2009年3月26日、京都
- ② 谷口理沙他、造血幹細胞移植患者におけるカルシニューリン阻害剤とアゾール系抗真菌剤の相互作用。第30回日本病院薬剤師会近畿学術大会、2009年1月25日、大阪
- ③ 矢野義孝他、癌化学療法における骨髄抑制作用の経時的変化に関する速度論的解析。第29回日本臨床薬理学会、2008年12月5日、東京
- ④ 矢野育子、カルシニューリン阻害剤の体内動態と薬効の速度論的解析に基づく個

- 別化投与設計法. 第一回臨床薬理研究振興財団研究報告会、2008年11月13日、東京
- ⑤ 矢野育子他、カルシニューリン阻害剤のPK/PD. 第11回宝ヶ池セミナー、2008年11月8日、京都
- ⑥ 矢野育子、シンポジウム6「薬学教育において実務家教員が果たすべき役割」: 実務家教員の現状 (アンケート調査結果より). 第18回日本医療薬学会年会、2008年9月20日、北海道
- ⑦ 矢野育子他、ワークショップ2「薬物と腎障害」: シクロポリンのTDMと腎障害の軽減. 第51回日本腎臓学会学術総会、2008年5月30日、福岡
- ⑧ 横増 晃他、エベロリムスの小腸及び肝抽出におけるイトラコナゾールの影響. 日本薬学会第128年会、2008年3月26日、横浜
- ⑨ 志水 陽一他、成人肝移植患者におけるジピリダモール、アシクロビル、ST合剤の予防的投与に関する検討. 日本薬学会第128年会、2008年3月26日、横浜
- ⑩ 吉田優子他、フェニトインとポリコナゾールの相互作用が疑われた一症例. 第29回日本病院薬剤師会近畿学術大会、2008年2月9日、奈良
- ⑪ 矢野育子他、抗てんかん薬クロバザムおよび活性代謝物デスメチルクロバザムの体内動態解析. 第28回日本臨床薬理学会、2007年11月29日、栃木
- ⑫ 乾 賢一他、タクロリムスの血中濃度測定の精度管理と評価: 2007. 第43回日本移植学会、2007年11月23日、仙台
- ⑬ 矢野育子他、シンポジウム: PK-PDを見直す一臨床に直結する考え方は? : 薬物動態特性に基づく抗菌薬の適正使用. 第50回日本感染症学会中日本地方会学術集会. 第55回日本化学療法学会西日本支部総会同時開催学術大会、2007年10月31日、神戸
- ⑭ 福土 将秀他、免疫抑制剤の体内動態と薬効の速度論的解析に基づく個別化投与設計に関する研究. 第57回日本薬学会近畿支部総会・大会、2007年10月27日、大阪
- ⑮ 高橋一栄他、生体腎移植患者におけるタクロリムスとプロトンポンプ阻害剤の相互作用及びその発現機序に関する検討. 第57回日本薬学会近畿支部総会・大会、2007年10月27日、大阪
- ⑯ 矢野育子他、シンポジウム 29-S4 一歩進んだ「がん薬物業務」: 臓器移植に生かす免疫抑制剤のPK/PD. 第17回日本医療薬学会年会、2007年9月29日、群馬
- ⑰ Fukudo, M. et al., Intestinal CYP3A5 genotype and MDR1 expression influence

apparent clearance of tacrolimus in adult living-donor liver transplant recipients. The 10th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, September 9-15, 2007, Nice, France

- ⑱ 佐藤栄里子他、シロリムスとランソプラゾールの薬物動態学的相互作用が疑われた小児生体肝移植症例. 第24回日本TDM学会学術集会、2007年7月29日、金沢

〔図書〕 (計 3 件)

- ① Ishiguro, H., Yano, I., Toi, M.: Important drug interactions for clinical oncologists. In “Frontiers in Drug Design and Discovery vol. 4” ed. by G.W. Caldwell, A. Z. Yan, and M. I. Choudhary. Bentham Science Publishers Ltd., 2009, pp.97-121
- ② Ishiguro, H., Yano, I., and Toi, M.: Pharmacogenomic considerations in breast cancer management. In “Frontiers in Drug Design and Discovery vol. 4” ed. by G.W. Caldwell, A. Z. Yan, and M. I. Choudhary. Bentham Science Publishers Ltd., 2009, pp.122-134
- ③ Yano, I., Masuda, S., and Inui, K.. 8.2 Therapeutic drug monitoring and individualized therapy with tacrolimus in recipients of living-donor liver transplantation. In “Evolution of living-donor liver transplantation” ed. by K. Tanaka, Y. Inomata, S. Uemoto, and T. Kiuchi. Thomson Reuters, 2008, pp. 217-231

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

矢野 育子 (YANO IKUKO)  
京都大学・薬学研究科・准教授  
研究者番号: 50273446

### (2) 研究分担者

福土 将秀 (FUKUDO MASAHIDE)  
京都大学・医学研究科・助教  
研究者番号: 60437233

### (3) 連携研究者

なし